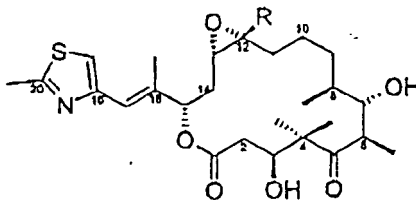


WO 00/49021

PCT/EP00/01333

## 16-Halogen-epothilone derivatives, method of preparing them, and their pharmaceutical use

The cytotoxic activity of the natural substances epothilone A (R = H) and epothilone B (R = methyl)



Epothilone A (R = H), epothilone B (R = CH<sub>3</sub>)

Is described by Höfle et al. e.g. in Angew. Chem. 1996, **108**, 1671-1673. Because of their in-vitro selectivity with regard to breast and intestinal cell lines and their distinctly higher activity than that of Taxol against P-glycoprotein-forming, multiresistant tumor lines, as well as their improved physical properties in comparison to Taxol, e.g. a 30-times greater water solubility, this new type of structural class is of particularly great interest for the development of a drug for the treatment of malignant tumors. From the chemical and metabolic points of view, these natural substances are not sufficiently stable for drug development. To eliminate these drawbacks, the natural substance

must undergo modifications. Such modifications are only possible by way of total synthesis and require synthesis strategies which permit a broad modification of the natural substance. Another object of structural changes is to increase the therapeutic range of the substances. This can be achieved by improving the selectivity of action and/or by increasing the strength of activity and/or by reducing undesirable side effects, as are described in Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 1988, **95**, 9642-9647.

The total synthesis of epothilone A is described by Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, **2**, No. 11, 1477-1482, and in Angew. Chem. 1997, **109**, No. 5, pp. 543-544.

Epothilone derivatives have already been described by Höfle et al. in WO 97/19086. These derivatives were prepared from natural epothilone A or B. Epothilone C and D (double bond between carbon atoms 12 and 13; epothilone C = deoxyepothilone A; epothilone D = deoxyepothilone B) are described as possible starting products for these derivatives.

A further synthesis of epothilone and epothilone derivatives was described by Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, **109**, No.1/2, p. 170-172. The synthesis of epothilone A and B and some epothilone analogues was described in Nature, Vol. **387**, 1997, pp. 268-272, the synthesis of epothilone A and its derivatives in J. Am Chem. Soc., Vol. **119**, No. 34, 1997, pp. 7960-7973, and the synthesis of epothilone A and B and of some epothilone analogues in J. Am. Chem. Soc., Vol. **119**, No. 34, 1997, pp. 7974-7991, also by Nicolaou et al.

Also, Nicolaou et al. described, in *Angew. Chem.* 1997, **108**, No. 19, pp. 2181-2187, the preparation of epothilone A analogues by combinatorial solid-phase synthesis. Some epothilone B analogues are also described in this reference.

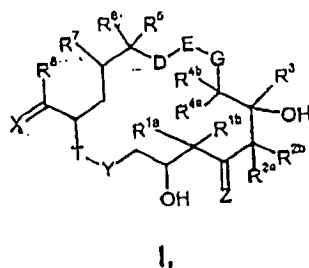
Furthermore, epothilone derivatives, in part also epothilone C and D, are described in patent applications WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97/19086, WO 98/38192, WO 99/22461 and WO 99/58534.

In the epothilone derivatives that have become known so far, a halogen atom cannot be linked to carbon-16 of the epothilone ring system.

The content of priority documents DE 199 08 765.2 and DE 199 54 230.9 to the present patent application, as well as that of Applicant's WO 99/07692, are incorporated by reference in the present patent application as part of the disclosure.

The object of the present invention is to provide novel epothilone derivatives which are sufficiently stable from both the chemical and metabolic points of view for the development of a drug, and which, with regard to their therapeutic range, selectivity of action and/or undesirable side effects and/or strength of activity are superior to the natural derivatives.

The present invention describes the novel epothilone derivatives of general formula I,



wherein

$R^{1a}, R^{1b}$  are the same or different and represent hydrogen,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl, aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl, or, together, a  $-(CH_2)_m$  group with  $m = 2, 3, 4$  or  $5$ ;

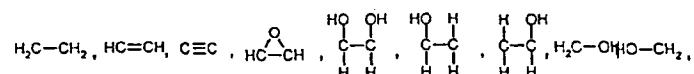
$R^{2a}, R^{2b}$  are the same or different, and represent hydrogen,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl, aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl, or, together, a  $-(CH_2)_n$  group with  $n = 2, 3, 4$  or  $5$ ;

$R^3$  is hydrogen,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl, aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl;

G is an oxygen atom or a  $CH_2$  group;

$R^{4a}, R^{4b}$  are the same or different and represent hydrogen,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl, aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl, or, together, a  $-(CH_2)_p$  group with  $p = 2, 3, 4$  or  $5$ ;

D-E represents a group



$R^5$  is hydrogen,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl, aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alkyl,  $CH_2OH$ ,  $CH_2O$ -alkyl,  $CH_2O$ -acyl,  $CN$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2N(alkyl, acyl)_{1,2}$ ,  $CH_2Hal$ ,

$R^6, R^7$  is each a hydrogen atom, or together an additional bond or an oxygen atom;

$R^8$  is a halogen atom or a cyano group;

X is an oxygen atom, two alkoxy groups  $OR^{23}$ , a  $C_2$ - $C_{10}$ -alkylene- $\alpha, \omega$ -dioxy group, which can be straight-chained or branched,  $H/OR^9$  or a  $CR^{10}R^{11}$  group, wherein

- $R^{23}$  stands for a  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl residue,  
 $R^9$  stands for hydrogen or a  $PG^X$  protecting group,  
 $R^{10}, R^{11}$  are the same or different, and stand for hydrogen, a  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl, aryl-,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl residue, or  
 $R^{10}$  and  $R^{11}$  together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring.  
 $T-Y$  is an  $O-C(=O)$ ,  $O-CH_2$ ,  $CH_2C(=O)$ ,  $NR^{24}-C(=O)$ ,  $NR^{24}-SO_2$  group,  
 $R^{24}$  is hydrogen,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl,  
 $Z$  is an oxygen atom or  $H/OR^{12}$ ,  
 wherein  
 $R^{12}$  is hydrogen or a  $PG^Z$  protecting group.

The halogen atom  $R^8$  can be a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.  
 Fluorine, chlorine and bromine are preferred, and of these, fluorine and chlorine are particularly preferred.

$R^{2a}$  is preferably a methyl, ethyl, propyl or butyl group.

Preferably standing jointly for the substituents  $R^{1a}$  and  $R^{1b}$  is a trimethylene group, or  $R^{1a}$  and  $R^{1b}$  each represents a methyl group.  $R^{10}/R^{11}$  in the X group preferably represent 2-pyridyl residue/hydrogen or 2-methyl-4-thiazolyl residue/hydrogen or 2-hydroxymethyl-4-thiazolyl residue/hydrogen or 2-methyl-4-oxazolyl residue/hydrogen or 2-hydroxymethyl-4-oxazolyl residue/hydrogen.

T-Y is preferably an O-C(=O) or an NR<sup>24</sup>-C(=O) group.

Z is primarily an oxygen atom.

Between carbon atoms 10 and 11 there is, in the preferred compounds of general formula I, a single bond; i.e. -D-E- stands for an ethylene group.

Furthermore, in the compounds according to the invention, R<sup>3</sup> usually stands for a hydrogen atom.

Representing the two substituents R<sup>4a</sup>/R<sup>4b</sup> is preferably the combination H/CH<sub>3</sub>.

One embodiment of the invention provides compounds of general formula I wherein R<sup>8</sup> stands for a fluorine or chlorine atom and R<sup>1a</sup> + R<sup>1b</sup> together represent a trimethylene group.

According to another embodiment, the invention relates to compounds of general formula I wherein R<sup>8</sup> stands for a fluorine or chlorine atom and R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> for 2-pyridyl residue/hydrogen.

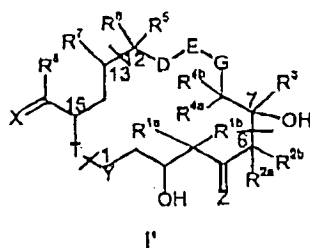
Yet another variant are compounds of general formula I wherein R<sup>8</sup> stands for a fluorine or chlorine atom and R<sup>2a</sup>/R<sup>2b</sup> for ethyl/hydrogen.

Still another embodiment of the invention consists of compounds of general formula I wherein R<sup>8</sup> stands for a fluorine or chlorine atom, R<sup>1a</sup> + R<sup>1b</sup> together represent a trimethylene group and R<sup>2a</sup>/R<sup>2b</sup> stands for ethyl/hydrogen.

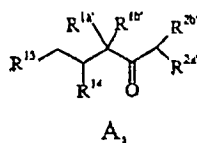
In addition, mention should be made of this variant of the compounds according to the invention wherein R<sup>8</sup> stands for a fluorine or chlorine atom, R<sup>2a</sup>/R<sup>2b</sup> stands for ethyl/hydrogen and R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> stands for 2-pyridyl residue/hydrogen.

Further embodiments of the present invention arise from the features of the subsidiary claims.

The preparation of the novel epothilone derivatives is based on the linkage of three partial fragments A, B and C. This process for the preparation of epothilone derivatives which contain, as  $R^8$ , e.g. a methyl or longer alkyl group in the place of the halogen atom according to the invention, is described in DE 197 51 200.3, application date Nov. 13, 1997, as well as in patent WO 99/07692 corresponding thereto. The section sites are indicated in the general formula 1'.



A represents a C1-C6 fragment (epothilone numbering system) of general formula



wherein

$R^{1a'}$ ,  $R^{1b'}$ ,  $R^{2a'}$  and  $R^{2b'}$  have the meanings already indicated for  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$  and  $R^{2b}$ ,

and

$R^{13}$  is  $\text{CH}_2\text{OR}^{13a}$ ,  $\text{CH}_2\text{-Hal}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{13b}$ ,  $\text{COHal}$ ,

$R^{14}$  is hydrogen,  $\text{OR}^{14a}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^{14b}$ ,

$R^{13a}$ ,  $R^{14a}$  are hydrogen,  $SO_2$ -alkyl,  $SO_2$ -aryl,  $SO_2$ -aralkyl, or jointly represent a  $-(CH_2)_o$  group or jointly represent a  $CR^{15a}R^{15b}$  group,

$R^{13b}$ ,  $R^{14b}$  are hydrogen,  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl, aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl,

$R^{15a}$ ,  $R^{15b}$  are the same or different, and represent hydrogen,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl, aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl, or together a  $-(CH_2)_q$  group,

Hal is halogen (F, Cl, Br, I),

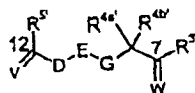
$o$  is 2 to 4,

$q$  is 3 to 6

inclusive of all stereoisomers and mixtures thereof,

and free hydroxy groups in  $R^{13}$  and  $R^{14}$  can be etherified or esterified, free carboxy groups in A and  $R^{13}$  can be ketalized, converted into an enol ether, or reduced, and free acid groups in A can be converted into their salts with bases.

B stands for a C7-C12 fragment (epothilone numbering system) of general formula



**B**

wherein

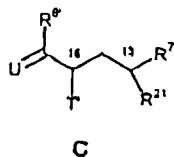
$R^{3'}$ ,  $R^{4a'}$ ,  $R^{4b'}$  and  $R^{5'}$  have the meanings already indicated for  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  and  $R^5$ ,

D, E and G have the meanings indicated in general formula I, and



- V is an oxygen atom, two alkoxy groups  $OR^{17}$ , a  $C_2$ - $C_{10}$ -alkylene- $\alpha,\omega$ -dioxy group, which can be straight-chained or branched or  $H/OR^{16}$ ,
- W is an oxygen atom, two alkoxy groups  $OR^{19}$ , a  $C_2$ - $C_{10}$ -alkylene- $\alpha,\omega$ -dioxy group which can be straight-chained or branched, or  $H/OR^{18}$ .
- $R^{16}, R^{18}$  independently of one another are hydrogen or a protecting group  $PG^1$ ,
- $R^{17}, R^{19}$  independently of one another are  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl.

C stands for a  $C_{13}$ - $C_{16}$  fragment (epothilone numbering system) of general formula



wherein

- $R^{8'}$  has the meaning already indicated for  $R^8$  in general formula I,
- $R^{7'}$  is a hydrogen atom,
- $T'$  is an  $OR^{20}$  group, wherein  $R^{20}$  is a hydrogen atom or a protecting group  $PG^2$ , a halogen atom, preferably a bromine or iodine atom, an azido or a protected amino group;

- $R^{21}$  is a hydroxy group, halogen, a protected hydroxy group  $OPG^3$ , a phosphonium halide group  $PPh_3^+Hal^-$  (Ph = phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), a phosphonate residue  $P(O)(OQ)_2$  (Q =  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl or phenyl) or a phosphine oxide residue  $P(O)Ph_2$  (Ph = phenyl);
- U is an oxygen atom, two alkoxy groups  $OR^{23}$ , a  $C_2$ - $C_{10}$ -alkylene- $\alpha,\omega$ -dioxy group which can be straight-chained or branched,  $H/OR^9$  or a  $CR^{10}R^{11}$  group,
- wherein
- $R^{23}$  stands for a  $C_1$ - $C_{20}$  alkyl residue,
- $R^9$  is hydrogen or a protecting group  $PG^3$ ,
- $R^{10}$ ,  $R^{11}$  are the same or different, and stand for hydrogen, a  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl, aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl group, or
- $R^{10}$  and  $R^{11}$  together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring.

Suitable as alkyl groups  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{17}$  and  $R^{23}$  are straight-chained or branched alkyl groups having 1 to 20 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heptyl, hexyl, decyl.

The alkyl groups  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{17}$  and  $R^{23}$  can be perfluorinated or substituted by 1 to 5 halogen atoms, hydroxy groups,  $C_1$ - $C_4$ -alkoxy groups,  $C_6$ - $C_{12}$ -aryl groups (which in turn may be substituted by 1 to 3 halogen atoms).

Suitable as aryl groups  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{15a}$  and  $R^{15b}$  are substituted or unsubstituted carbocyclic or heterocyclic groups having one or more hetero atoms, such as phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinolyl, thiazolyl groups, which may be mono- or polysubstituted by halogen, OH, C-alkyl,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alkyl,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -acyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -acyloxy groups. Hetero atoms in the heteroaryl groups may be oxidized; thus, e.g. the thiazole ring can be present in the form of the N-oxide.

Unless otherwise indicated, the definition "aryl" always includes "heteroaryl" as well.

The aralkyl groups in  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{15a}$ , and  $R^{15b}$  may contain up to 14 C atoms, preferably 6 to 10 C atoms in the ring and 1 to 8 C atoms, preferably 1 to 4 C atoms, in the alkyl chain. Coming into consideration as aralkyl groups are e.g. benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl, naphthylethyl, furylmethyl, thienylethyl, pyridylpropyl. The rings can be mono- or polysubstituted by halogen, OH, O-alkyl,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alkyl,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -acyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -acyloxy groups.

The alkoxy groups contained in X of general formula I should contain 1 to 20 carbon atoms in every case, with methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and tert.-butyloxy groups being preferred.

To be mentioned as representative protecting groups PG are alkyl- and/or aryl-substituted silyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl,  $C_4$ - $C_7$ -cycloalkyl whose ring may additionally contain an oxygen atom, aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -acyl and aroyl.

Coming into consideration as alkyl, silyl or acyl groups for the protecting groups PG are groups known to persons skilled in the art. Preferably used are alkyl or silyl groups that can easily be split off from the corresponding alkyl or silyl ethers, such as methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, p-nitrobenzyl or p-methoxybenzyl group, as well as alkylsulfonyl and arylsulfonyl groups. Suitable as acyl groups are e.g. formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, pivalyl, butyryl or benzoyl, which may be substituted by amino and/or hydroxy groups.

The acyl groups PG<sup>X</sup> or PG<sup>Z</sup> in R<sup>9</sup> and R<sup>12</sup> may contain 1 to 20 carbon atoms, the formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl and pivalyl groups being preferred.

Suitable as amino protecting groups are the groups known to persons skilled in the art. For example, mention may be made of the BOC, Z, benzyl, FMOC, TROC, STABASE or benzoSTABASE group.

The subscript m in the alkylene group formed from R<sup>1a</sup> and R<sup>1b</sup> preferably stands for 2, 3 or 4.

The C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkylene- $\alpha,\omega$ -dioxy group possible for X is preferably an ethylene ketal or neopentyl ketal group.

The present invention relates particularly to the following compounds:

(4S,7R,8S,9S,13(Z or E),16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluoro-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluoro-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(Z or E),16S(Z))-4,8-dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluoro-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluoro-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(Z or E),16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluoro-2-(2-methyl-4-oxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione

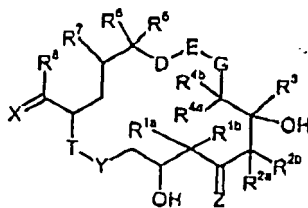
(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluoro-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(Z or E),16S(Z))-4,8-dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluoro-2-(2-methyl-4-oxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluoro-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dione.

## Claims

1. Epothilone derivatives of general formula I



1.

wherein

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> are the same or different and represent hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl, aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-aralkyl, or, together, a -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> group with m = 2, 3, 4 or 5;

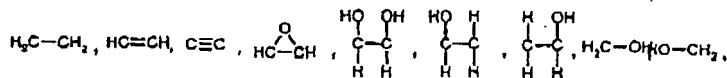
R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> are the same or different, and represent hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl, aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-aralkyl, or, together, a -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> group with n = 2, 3, 4 or 5,

R<sup>3</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl, aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-aralkyl;

G is an oxygen atom or a -CH<sub>2</sub> group;

R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> are the same or different and represent hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl, aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-aralkyl, or, together, a -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> group with p = 2, 3, 4 or 5;

D-E represents a group



R<sup>5</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl, aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-aralkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alkyl, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>O-alkyl, CH<sub>2</sub>O-acyl, CN, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(alkyl, acyl)<sub>1,2</sub>, CH<sub>2</sub>Hal;

- $R^6, R^7$  is each a hydrogen atom, or together an additional bond or an oxygen atom;
- $R^8$  is a halogen atom or a cyano group;
- $X$  is an oxygen atom, two alkoxy groups  $OR^{23}$ , a  $C_2$ - $C_{10}$ -alkylene- $\alpha,\omega$ -dioxy group, which can be straight-chained or branched,  $H/OR^9$  or a  $CR^{10}R^{11}$  group, wherein
- $R^{23}$  stands for a  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl residue,
- $R^9$  stands for hydrogen or a  $PG^X$  protecting group,
- $R^{10}, R^{11}$  are the same or different, and stand for hydrogen, a  $C_1$ - $C_{20}$ -alkyl, aryl-,  $C_7$ - $C_{20}$ -aralkyl residue, or
- $R^{10}$  and  $R^{11}$  together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring.
- $T-Y$  is an  $O-C(=O)$ ,  $O-CH_2$ ,  $CH_2C(=O)$ ,  $NR^{24}-C(=O)$ ,  $NR^{24}-SO_2$  group,
- $R^{24}$  is hydrogen,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl,
- $Z$  is an oxygen atom or  $H/OR^{12}$ ,
- wherein
- $R^{12}$  is hydrogen or a  $PG^Z$  protecting group.

2. Compounds according to Claim 1, wherein  $R^8$  is a fluorine atom.
3. Compounds according to Claim 1, wherein  $R^8$  is a chlorine atom.
4. Compounds according to Claim 1, wherein  $R^{2a}$  is a methyl, ethyl or propyl group.
5. Compounds according to Claim 2, wherein  $R^{2a}$  is a methyl, ethyl or propyl group.





## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification:</b> <b>C07D 493/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 00/49021</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 24 August 2000 (24.08.2000)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/EP00/01333 <b>(22) International Filing Date:</b> 18 February 2000 (18.02.2000) <b>(30) Priority Data:</b> 199 08 765.2 18 February 1999 (18.02.1999) DE 199 54 230.9 04 November 1999 (04.11.1999) DE <b>(60) Parent Application or Grant</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [/]; (). KLAR, Ulrich [/]; (). SKUBALLA, Werner [/]; (). BUCHMANN, Bernd [/]; (). SCHWEDE, Wolfgang [/]; (). SCHIRNER, Michael [/]; (). KLAR, Ulrich [/]; (). SKUBALLA, Werner [/]; (). BUCHMANN, Bernd [/]; (). SCHWEDE, Wolfgang [/]; (). SCHIRNER, Michael [/]; ().	<b>Published</b>	
<b>(54) Title:</b> 16-HALOGEN-EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR PHARMACEUTICAL USE <b>(54) Titre:</b> DERIVES DE 16-HALOGENO-EPOTHILON, LEUR PROCEDE DE PRODUCTION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to novel epothilone derivatives of general formula (I), wherein R8<sub>2</sub> means a halogen atom, especially a fluorine or chlorine atom, and the remaining substituents have the meanings given in the description. The novel compounds are suitable for producing medicaments.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'épothilon correspondant à la formule générale (I), dans laquelle R8<sub>2</sub> représente un atome d'halogène, en particulier un atome de fluor ou de chlore, les autres substituants ayant la signification donnée dans la description. Ces nouveaux composés conviennent pour la production de médicaments.</p>		

**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE**  
**INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

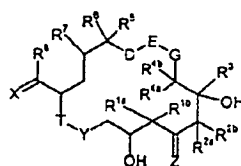


(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>C07D 493/00</b>	<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/49021</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>24. August 2000 (24.08.00)</b>
---	-----------	---

<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP00/01333</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>18. Februar 2000 (18.02.00)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten:              199 08 765.2      18. Februar 1999 (18.02.99)      DE              199 54 230.9      4. November 1999 (04.11.99)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und          (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isengrimstrasse 8a, D-13503 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Maltersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW. ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b></p> <p>Veröffentlicht  <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
--	---

(54) Title: **16-HALOGEN-EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR PHARMACEUTICAL USE**

(54) Bezeichnung: **16-HALOGEN-EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG**



# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige Jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Description**

5

10

15

20

25

30

35

40

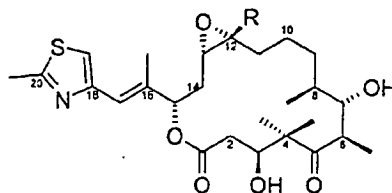
45

50

55

**16-Halogen-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung**

- 5 Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH<sub>3</sub>)

- 10 z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant. Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.
- 25 Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben. Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.
- 30 Auch Epothilon C und D (Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 12 und 13:

5

Epothilon C = Desoxyepothilon A; Epothilon D = Desoxyepothilon B) sind als mögliche Ausgangsprodukte hierfür beschrieben.

10

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von

5 Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

15

10 Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

20

Epothilon-Derivate, z.T. auch Epothilon C und D, sind des weiteren in den Patentanmeldungen WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97/19086, WO 98/38192, WO 99/22461 und WO 99/58534 beschrieben.

25

In den bisher bekannt gewordenen Epothilon-Derivaten kann am Kohlenstoffatom 16 des Epothilongerüsts kein Halogenatom stehen.

30

20

Der Inhalt der Prioritätsdokumente DE 199 08 765.2 und DE 199 54 230.9 zu vorliegender Patentanmeldung sowie der WO 99/07692 der Anmelderin ist durch Bezugnahme auf diese Dokumente als Teil der Offenbarung in die vorliegende Patentanmeldung eingeschlossen („incorporated by reference“).

35

25

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

40

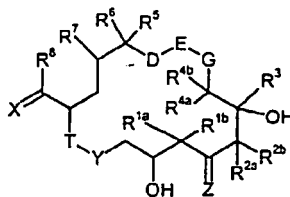
30

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

45

50

55



1.

worin

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,

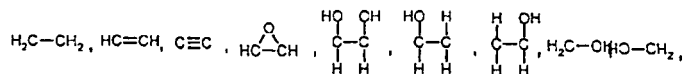
5 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-  
Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5

R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,

**G** ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe  $\text{CH}_2$ ,

10 R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-  
Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,

D-E eine Gruppe



R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>O-Alkyl, CH<sub>2</sub>O-Acyl, CN, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Alkyl, Acyl)<sub>1,2</sub>, CH<sub>2</sub>Hal

15  $R^6, R^7$  je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom.

R<sup>8</sup> ein Halogenatom oder eine Cyanogruppe,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>23</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxigruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR<sup>9</sup> oder eine Gruppierung CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

R<sup>23</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>x</sup>,

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest oder

5

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

10

T-Y eine Gruppe O-C(=O), O-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(=O), NR<sup>24</sup>-C(=O), NR<sup>24</sup>-SO<sub>2</sub>,

5

R<sup>24</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR<sup>12</sup>,

15

wobei

R<sup>12</sup> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>Z</sup>

ist,

10 bedeuten.

20

Das Halogenatom R<sup>8</sup> kann ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome sein.

Fluor, Chlor und Brom sind bevorzugt, und von diesen insbesondere Fluor und Chlor.

25

15

R<sup>2a</sup> soll vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe bedeuten.

30

Für die Substituenten R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> steht vorzugsweise gemeinsam eine Trimethylengruppe oder R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> bedeuten je eine Methylgruppe.

20

R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> in der Gruppe X stehen vorzugsweise für 2-Pyridylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff.

35

40

25 T-Y ist vorzugsweise eine Gruppe O-C(=O) oder eine Gruppe NR<sup>24</sup>-C(=O).

Z bedeutet in erster Linie ein Sauerstoffatom.

45

30 Zwischen den Kohlenstoffatomen 10 und 11 befindet sich in den bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I eine Einfachbindung, d.h. -D-E- steht für eine Ethylengruppe.

50

Außerdem steht in den erfindungsgemäßen Verbindungen R<sup>3</sup> gewöhnlich für ein Wasserstoffatom.

55



5

Für die beiden Substituenten  $R^{4a}/R^{4b}$  steht vorzugsweise die Kombination  $H/CH_3$ .

10

Eine Ausführungsform der Erfindung sieht solche Verbindungen der allgemeinen Formel I vor, worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom steht und  $R^{1a} + R^{1b}$  gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

15

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom und  $R^{10}/R^{11}$  für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

20

Noch eine andere Variante sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom und  $R^{2a}/R^{2b}$  für Ethyl/Wasserstoff stehen.

25

Noch eine weitere Ausführungsform der Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom steht,  $R^{1a} + R^{1b}$  gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten sowie  $R^{2a}/R^{2b}$  für Ethyl/Wasserstoff stehen.

30

Außerdem ist noch diese Variante für die erfindungsgemäßen Verbindungen zu nennen, worin  $R^8$  für ein Fluor- oder Chloratom steht,  $R^{2a}/R^{2b}$  für Ethyl/Wasserstoff und  $R^{10}/R^{11}$  für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

35

Weitere Ausgestaltungsformen der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den Merkmalen der Unteransprüche.

40

45

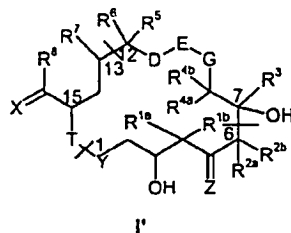
Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Dieses Verfahren ist zur Herstellung von Epothilon-Derivaten, welche als  $R^8$  anstelle des erfindungsgemäßen Halogenatoms beispielsweise eine Methyl- oder längere Alkylgruppe enthalten, in der DE 197 51 200.3, Anmeldetag 13.11.1997 sowie in der dazu korrespondierenden WO 99/07692 beschrieben. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.

50

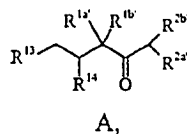
35

55

-6-



A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



worin

R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup> und R<sup>2b'</sup> die bereits für R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> und R<sup>2b</sup> genannten

Bedeutungen haben und

R<sup>13</sup> CH<sub>2</sub>OR<sup>13a</sup>, CH<sub>2</sub>-Hal, CHO, CO<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, COHal,

R<sup>14</sup> Wasserstoff, OR<sup>14a</sup>, Hal, OSO<sub>2</sub>R<sup>14b</sup>,

R<sup>13a</sup>, R<sup>14a</sup> Wasserstoff, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe oder gemeinsam eine CR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>-Gruppe,

R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,

R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,

Hal Halogen (F, Cl, Br, I),

o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische

bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R<sup>13</sup> ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie

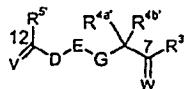
Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

5

B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

10

5



15

B

worin

20

$R^{3'}$ ,  $R^{4a'}$ ,  $R^{4b'}$  und  $R^{5'}$  die bereits für  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  und  $R^5$  genannten Bedeutungen haben.

10 D, E und G die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und

25

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{17}$ , eine  $C_2-C_{10}$ -Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/ $OR^{16}$ ,

30

15

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{19}$ , eine  $C_2-C_{10}$ -Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/ $OR^{18}$ ,

$R^{16}$ ,  $R^{18}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^1$

$R^{17}$ ,  $R^{19}$  unabhängig voneinander  $C_1-C_{20}$ -Alkyl,

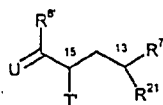
35

bedeuten.

20

C steht für ein C13-C16-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

40



45

C

25

$R^{8'}$  die bereits in der allgemeinen Formel I für  $R^8$  genannte Bedeutung hat und  
 $R^{7'}$  ein Wasserstoffatom,

50

55

5

T eine Gruppe  $OR^{20}$ , wobei  $R^{20}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe  $PG^2$  ist, ein Halogenatom, vorzugsweise ein Brom- oder Iod-Atom, eine Azido- oder eine geschützte Aminogruppe,

10

$R^{21}$  eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe  $OPG^3$ , ein Phosphoniumhalogenidrest  $PPh_3^+Hal^-$  ( $Ph$  = Phenyl;  $Hal$  = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest  $P(O)(OQ)_2$  ( $Q$  =  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest  $P(O)Ph_2$  ( $Ph$  = Phenyl),

5

15

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{23}$ , eine  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,  $H/OR^9$  oder eine Gruppierung  $CR^{10}R^{11}$ ,

20

10

wobei

$R^{23}$  für einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylrest,

25

$R^9$  für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^3$ ,

$R^{10}, R^{11}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl-, Aryl-,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkylrest oder

15

$R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

30

stehen,

bedeuten.

20

35

Als Alkylgruppen  $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}$  und  $R^{23}$  sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

40

25

Die Alkylgruppen  $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}$  und  $R^{23}$  können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppen,  $C_6$ - $C_{12}$ -Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

45

30

Als Arylrest  $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}$  und  $R^{15b}$  kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl,

50

55

5

Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen, in Frage. Heteroatome in den Heteroarylresten können oxidiert

10

sein; so kann beispielsweise der Thiazolring in Form des N-Oxids vorliegen.

- 5 Wenn nicht anders erwähnt, schließt die Definition „Aryl“ immer auch „Heteroaryl“ mit ein.

15

Die Aralkylgruppen in R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup> und R<sup>15b</sup> können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen.

20

Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

25

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

30

- 20 Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylthern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

35

40

Die Acylgruppen PG<sup>x</sup> bzw. PG<sup>z</sup> in R<sup>9</sup> und R<sup>12</sup> können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

45

- 30 Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Boc-, Z-, Benzyl, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.

50

35

55

5

Der Index m in der aus R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4.

10

Die für X mögliche C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die folgenden Verbindungen

10

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

40

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

50

35

55

5

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20

10 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30

20 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

40

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45

30 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

50

35

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

55

5

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

5 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

20 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

25 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

45

30 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50

35

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

55



5

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

20

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

40

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

50

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

55

5

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

20

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

30

45

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

55

5

4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

5

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

15

10 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

15

25

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

20

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

35

25 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

30

45

4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50

35

55

5

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

10

5 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

10

20

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

25

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

20

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

35

25

4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

30

45

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50

35

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

55

5

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

5 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

15

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

20

15 4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

30

20

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

25 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

40

30 Darstellung der Teilfragmente A und B:

45

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formeln A und B lassen sich wie in der DE 19751200.3 bzw. der korrespondierenden WO 99/07692 beschrieben herstellen.

50

35

55

## Darstellung der Teilfragmente C:

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Teilfragmente der Formel C, in denen R<sup>8'</sup> ein Fluoratom bedeutet, kann, wie in den nachfolgenden Formelschemata innerhalb der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Beispiele 1 bis 4 angegeben ist, durchgeführt werden.

Durch Variation des (Hetero)arylestes im Ausgangsprodukt im Reaktionsschritt a) (im vorliegenden Fall ist dies der 2-Methyl-4-thiazolyrest) kommt man zu entsprechend substituierten Bausteinen der Formel C und letztendlich Verbindungen der Formel I.

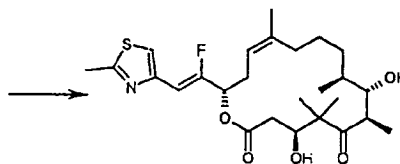
Die Darstellung von Fragmenten der Formel C, in denen R<sup>8'</sup> ein Chloratom bedeutet, ist innerhalb des Beispiels 5 beschrieben.

Stellt R<sup>8'</sup> ein Bromatom dar, wird dieses analog wie ein Chloratom in den Fragmenten C eingeführt.

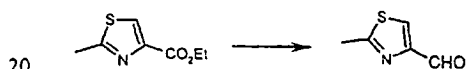
Formelschemata zu den Beispielen 1 bis 4

## Beispiel 1

Aus Phosphoniumsalz 1j  
in Analogie zu DE 19751200.3



## 1a)



## 1b)

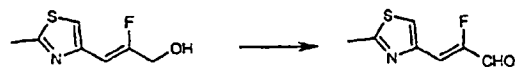


## 1c)



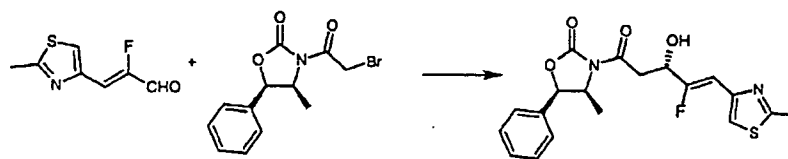
## 1d)

5



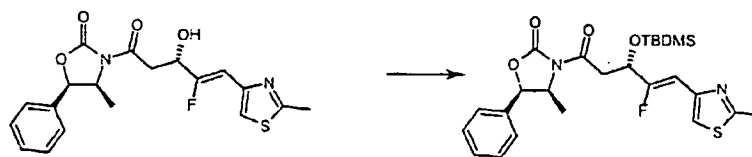
10

1e)



15

1f)

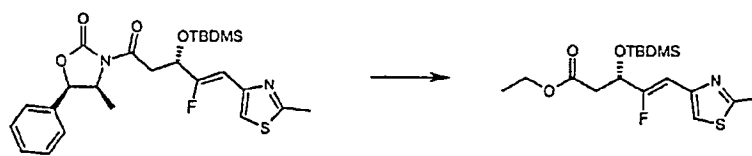


20

5

25

1g)



30

1h)



35

10 1i)



40

1j)



45

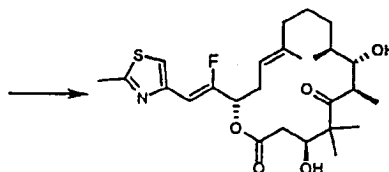
50

15

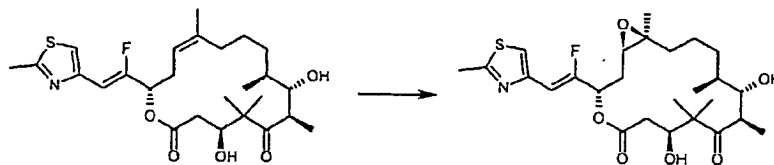
55

## Beispiel 2

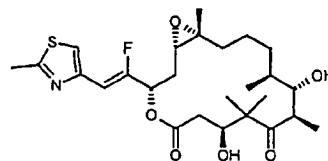
aus Phosphoniumsalz 1)  
in Analogie zu Beispiel 1



## Beispiel 3

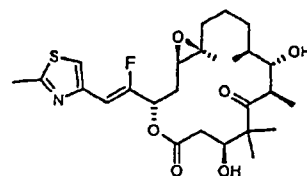
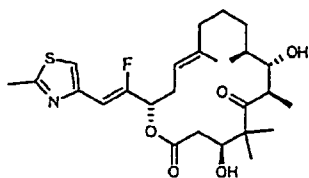


Titelverbindung A

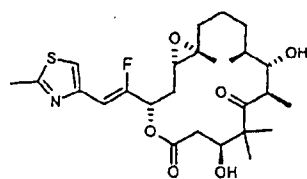


Titelverbindung B



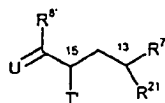
Beispiel 4

Titelverbindung A



Titelverbindung B

Die vorliegende Erfindung betrifft neben den Verbindungen der allgemeinen Formel I außerdem die neuen C13-C16-Epothilon-Bausteine der allgemeinen Formel C als Zwischenprodukte



C

worin

$R^8$  die bereits in der allgemeinen Formel I für  $R^8$  genannte Bedeutung hat und  
 $R^7$  ein Wasserstoffatom,

$T$  eine Gruppe  $OR^{20}$ , wobei  $R^{20}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe  $PG^2$  ist, Halogen oder eine Azido- oder eine geschützte Aminogruppe,

$R^{21}$  eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe  $OPG^3$ , ein Phosphoniumhalogenidrest  $PPh_3^+Hal^-$  ( $Ph$  = Phenyl;  $Hal$  = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest  $P(O)(OQ)_2$  ( $Q$  =  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest  $P(O)Ph_2$  ( $Ph$  = Phenyl),

$U$  ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{23}$ , eine  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkyl- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,  $H/OR^9$  oder eine Gruppierung  $CR^{10}R^{11}$ ,  
wobei

$R^{23}$  für einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylrest,

$R^9$  für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^3$ ,

$R^{10}, R^{11}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl-, Aryl-,  $C_7$ - $C_{20}$ -Arylrest oder

$R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

bedeuten.

5

Erfindungsgemäß sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel C bevorzugt, worin

10

R<sup>8'</sup> für ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, und/oder

5

U für ein Sauerstoffatom steht, und/oder

15

der für R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> stehende Arylrest für einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe

10

oder geschützte Hydroxygruppe OPG<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Azido, Nitro,

20

Nitril, Amino (NH<sub>2</sub>), substituierten Phenylrest oder für einen gegebenenfalls mit 1 bis 2 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylresten substituierten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest,

insbesondere für einen aus der Gruppe 2-, 3-Furanyl-, 2-, 3-, 4-Pyridinyl-, 2-, 4-, 5-Thiazolyl-, 2-, 4- und 5-Imidazolylrest, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

25

15 Alkylreste substituiert ist, ausgewählten Substituenten steht und/oder

PG<sup>2</sup> und PG<sup>3</sup> aus der Gruppe der Substituenten Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Benzoylrest ausgewählt sind,

30

20

insbesondere PG<sup>2</sup> ein tert.-Butyldimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl-, Tetrahydropyranyl-Rest ist.

35

25

Als Schutzgruppen PG<sup>4</sup> und PG<sup>5</sup> kommen alle schon vorstehend für PG<sup>2</sup> und PG<sup>3</sup> angegebenen Schutzgruppen in Frage.

40

45

30

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem Teilfragmente der allgemeinen Formel BC

50

55



15

5 haben und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem noch Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC

25

30

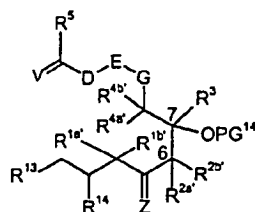
worin R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a'</sup>, R<sup>4b'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, D, E, G, T', U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben.

40

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I:

Die Darstellung und Zyklisierung erfolgt ebenfalls analog wie in der DE 19751200.3  
20 bzw. der korrespondierenden WO 99/07692 beschrieben, wobei nunmehr Fragment C  
als Substituent R<sup>8'</sup> insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom aufweist:

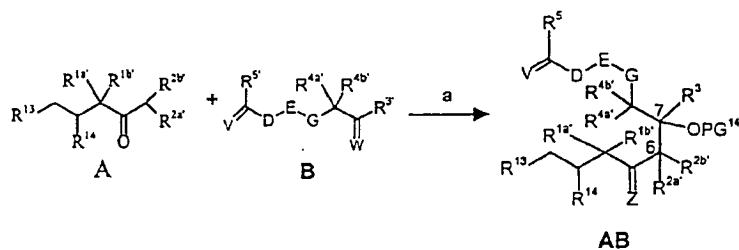
50



AB,

worin R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a'</sup>, R<sup>4b'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, D, E, G, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und B nach dem in Schema 1 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 1



## 10 Schritt a (A + B → AB):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

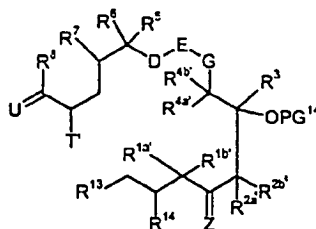
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC

-26-

5

10

15



**ABC,**

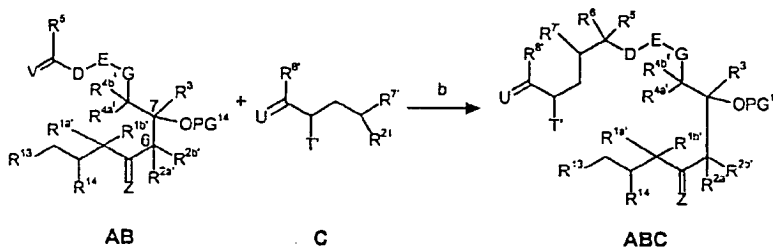
20

worin R1a', R1b', R2a', R2b', R3, R4a', R4b', R5, R6, R7, R8, R13, R14, D, E, G, T', U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor  
5 beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

25

### Schema 2

30



35

10

**AB**

**C**

**ABC**

Schritt b ( $AB + C \rightarrow ABC$ ):

40

Die Verbindung C, in der R<sup>21</sup> die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

45

Schritt c ( $ABC \rightarrow I$ ):

50

20 Die Verbindungen ABC, in denen R<sup>13</sup> eine Carbonsäure CO<sub>2</sub>H darstellt, T' für OR<sup>20</sup> steht und R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in

55

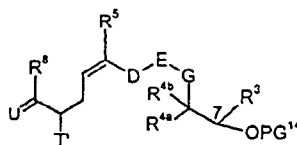
denen T-Y die Bedeutung O-C(=O) besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt d (ABC  $\rightarrow$  I):

Die Verbindungen ABC, in denen R<sup>13</sup> eine Gruppe CH<sub>2</sub>OH und R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen T-Y die Bedeutung von O-CH<sub>2</sub> hat, umsetzen.

Die Verbindungen ABC, in denen R<sup>13</sup> eine Gruppe CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Alkyl oder CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Aryl oder CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Aralkyl und R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Buthyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkaliexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen T-Y die Bedeutung von O-CH<sub>2</sub> hat, zyklisieren.

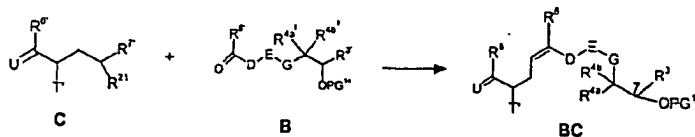
Alternativ zu vorstehender Route lassen sich Teilfragmente der allgemeinen Formel BC



BC

worin R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, D, E, T' und U die bereits genannten Bedeutungen haben und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

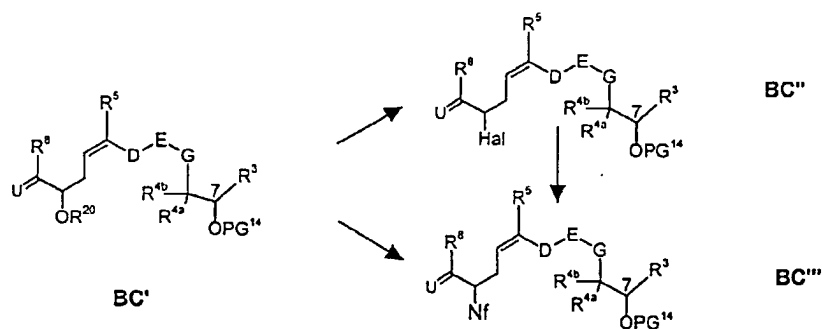
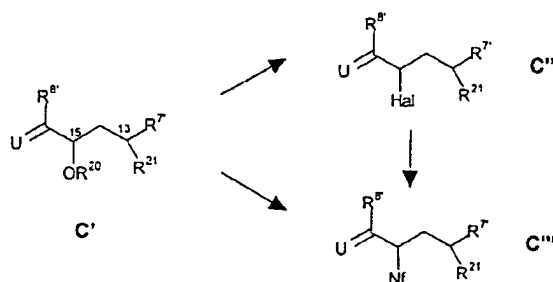
Schema 3



15

5

Zur Einführung einer Stickstofffunktion an C-15 kann wahlweise auf der Stufe C' (Fragment C mit T' = OR<sup>20</sup>) oder BC' (Fragment BC mit T' = OR<sup>20</sup>) an der Position 15 die Sauerstofffunktion direkt (C''' bzw. BC''' mit T' = Nf = Azid oder geschütztes Amin) oder über die Zwischenstufe eines Halogenatoms in eine Stickstofffunktion umgewandelt werden:



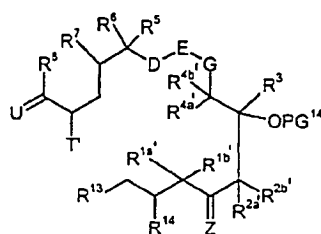
50

Stellt R<sup>20</sup> ein Wasserstoff dar, so kann die Hydroxylgruppe nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor-, Brom-, oder



Iodatom überführt werden, das anschließend in eine Stickstofffunktion Nf, wobei Nf vorzugsweise ein Azid oder ein geschütztes Amin darstellt, überführt wird. Alternativ kann die Hydroxylgruppe an C-15 (R<sup>20</sup> in der Bedeutung von Wasserstoff) in eine Abgangsgruppe vorzugsweise in ein Alkyl- oder Aralkyl-sulfonat überführt und dieses dann durch ein Stickstoffnukleophil Nf substituiert werden.

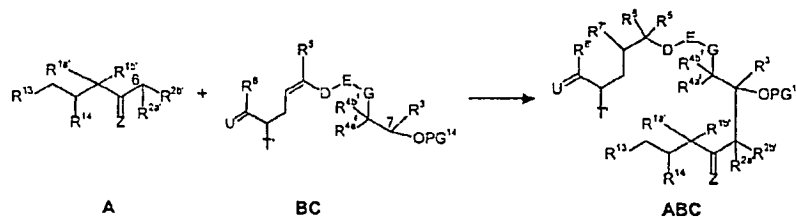
### Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin R1a<sup>1</sup>, R1b<sup>1</sup>, R2a<sup>1</sup>, R2b<sup>1</sup>, R3, R4a<sup>1</sup>, R4b<sup>1</sup>, R5, R6, R7, R8, R13, R14, D, E, G, T<sup>1</sup>, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten BC und A nach dem in Schema 4 gezeigten Verfahren erhalten.

#### Schema 4



20 Die Einführung der Stickstofffunktion an C-15 kann wie bereits für C<sup>III</sup> bzw. BC<sup>III</sup> beschrieben, auch auf der Stufe ABC erfolgen. Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den

5

Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

10

15

20

25

30

35

Verknüpfungs- möglichkeiten	Verknüpfungs- methoden a bis e	Voraussetzungen
A + B → A-B	a: Aldol (siehe Schema 1)	Z = W = Sauerstoff
B + C → B-C	b: Wittig (analog Schema 2) e: McMurry	U = Sauerstoff und R <sup>21</sup> = Wittigsalz oder Phosphinoxid oder Phosphonat U = V = Sauerstoff
A + C → A-C	c: Veresterung (z. B. 2,4,6- Trichlorbenzoylchlorid / 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. Mitsunobu) f: Amidbildung (z.B. mit (PhO) <sub>2</sub> P(O)N <sub>3</sub> ) in Gegenwart einer Base (z.B. NaHCO <sub>3</sub> ) in einem inerten Lösungsmittel (z.B. DMF).	R <sup>13</sup> = CO <sub>2</sub> R <sup>13b</sup> oder COHal und R <sup>20</sup> = Wasserstoff R <sup>13</sup> = CH <sub>2</sub> OH und R <sup>20</sup> = Wasserstoff oder SO <sub>2</sub> -Alkyl oder SO <sub>2</sub> -Aryl oder SO <sub>2</sub> -Aralkyl R <sup>13</sup> = CO <sub>2</sub> R <sup>13b</sup> oder COHal und R <sup>20</sup> = Wasserstoff T = NH <sub>2</sub> , NHR <sup>24</sup>

40

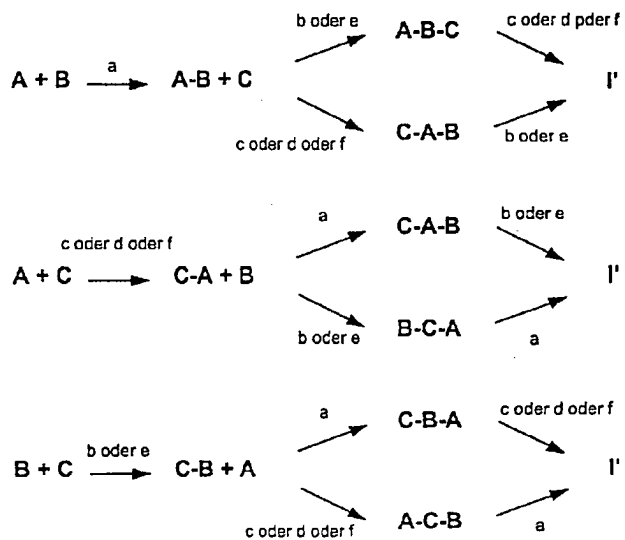
45

50

55

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 5 angegeben, verknüpfen:

Schema 5



Freie Hydroxylgruppen in I, I', A, B, C, AB, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung vorliegende Erfindung betrifft alle Stereoisomeren der beschriebenen und beanspruchten Verbindungen und auch deren Gemische.

5

### Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

- Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.
- Als Beispiele seien genannt die Kombination mit
- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
  - interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
  - mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4,
  - DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
  - Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitabin,
  - DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
  - Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGF $\beta$ , EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
  - Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,

- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, 6-Oxo-PGE<sub>1</sub> sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol),
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

#### 15 In vitro Aktivität von Epothilon-Derivaten an humanen Tumorzelllinien

- a) IC<sub>50</sub>-Werte [nM] für die Wachstumshemmung humaner MCF-7-Brust- und multi-drug-resistenter NCI/ADR-Karzinomzelllinien von Epothilon-Derivaten mit 13Z-Olefin im Kristall-Violett-Assay im Vergleich zu Epothilon D.

Tabelle 1:

Verbindung	MCF-7	NCI/ADR	Selektivität*
Epothilon D	23	50	2,2
Taxol	4,0	>>100	>>25
Bsp. 1	4,3	12	2,8
Bsp. 5	5,1	37	7,3
Bsp. 9	5,0	10	2,0
Bsp. 13	5,8	28	4,8
Bsp. 17	6,1	33	5,4

\*: Selektivität = IC<sub>50</sub>-(NCI/ADR) : IC<sub>50</sub> (MCF-7)

- Die Verbindungen der Beispiele 1, 9, 13 und 17 besitzen eine signifikant höhere Wirkstärke im Vergleich zur strukturell ähnlichen Referenzverbindung Epothilon D. Alle Verbindungen zeigen im Unterschied zu Taxol eine Wirkung an der multi-drug-resistenten Zelllinie NCI/ADR.

- b)  $IC_{50}$ -Werte [nM] für die Wachstumshemmung humaner MCF-7-Brust- und multi-drug-resistenter NCI/ADR-Karzinomzelllinien von Epothilon-Derivaten mit 13,14- $\alpha$ -Epoxid im Kristall-Violett-Assay im Vergleich zu Epothilon B.

Tabelle 2:

Verbindung	MCF-7	NCI/ADR	Selektivität*
Epothilon B	0,6	3,5	5,8
Taxol	4,0	>>100	>>25
Bsp. 3B	0,3	1,4	4,7
Bsp. 7A	0,8	6,0	7,5
Bsp. 10A	2,1	3,9	1,9
Bsp. 14A	0,5	3,5	7,0
Bsp. 20A	0,6	4,6	7,6

\*: Selektivität =  $IC_{50}(\text{NCI/ADR}) : IC_{50}(\text{MCF-7})$

10

- Die Verbindungen der Beispiele 3B, 14A und 20A besitzen eine vergleichbare oder signifikant höhere Wirkstärke im Vergleich zur strukturell ähnlichen Referenzverbindung Epothilon B. Alle Verbindungen zeigen im Unterschied zu Taxol eine Wirkung an der multi-drug-resistenten Zelllinie NCI/ADR. Verbindungen der Beispiele 3B und 10A zeigen eine verbesserte Selektivität an der multi-drug-resistenten Zelllinie NCI/ADR im Vergleich zur Referenzverbindung Epothilon B.

- Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

5

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur

10

5 Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrinclathrate, vorliegen oder in Liposomen verkapselt sein.

15

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält

10 etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

20

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie

25

15 darauf einschränken zu wollen.

30

35

40

45

50

55

5

Beispiele für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I

10

5

Beispiel 1

15

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20

10 In Analogie zu den in DE 19751200.3 beschriebenen Verfahren erhält man aus dem Phosphoniumsalz aus Beispiel 1j 36.5 mg der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.93 (3H), 0.94 (3H), 1.10 (3H), 0.8-1.4 (6H), 1.21 (3H), 1.62 (1H), 1.66 (3H) 1.87 (1H), 2.24 (1H), 2.3-2.6 (3H), 2.64 (3H), 2.73 (1H), 3.13 (1H), 3.53 (1H), 4.22 (1H), 5.16 (1H), 5.36 (1H), 6.22 (1H), 7.46 (1H) ppm.

25

Beispiel 1a

2-Methylthiazol-4-carbaldehyd

30

20 Zu einer Lösung aus 60 g 2-Methylthiazol-4-carbonsäureethylester in 1070 ml Methylenchlorid tropft man bei  $-75^\circ\text{C}$  unter Stickstoff langsam 476 ml einer 1.2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol. Man rührt 2 Stunden nach. Dann tropft man langsam 150 ml Isopropanol, anschließend 230 ml Wasser dazu, entfernt das Kältebad und rührt bei  $25^\circ\text{C}$  2 Stunden kräftig nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 1:1 erhält man 35.6 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

35

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.8 (3H), 8.05 (1H), 10.0 (1H) ppm.

45

Beispiel 1b

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester

50

30 Zu einer Suspension von 9.64 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) in 120 ml Dimethoxyethan fügt man bei  $0^\circ\text{C}$  eine Lösung von 58.7 g Phosphonofluoressigsäuretriethylester in 120 ml Dimethoxyethan. Man rührt 40 Minuten und tropft dann eine Lösung von 15.4 g des unter Beispiel 1a hergestellten Aldehyds in

55



5

10

15

120 ml Dimethoxyethan zu und rührt anschließend 2 Stunden bei 24°C unter Argon. Nach dem versetzen mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert man dreimal mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das Gemisch der Z- und E-

5 konfigurierten Olefine trennt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/Essigester 4:6 bis 3:7 erhält man neben 3.9 g einer Mischfraktion 7.5 g (2E)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester und 7.3 g der Titelverbindung als farblose Öle.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.36 (3H), 2.73 (3H), 4.33 (2H), 7.20 (1H), 7.67 (1H) ppm.

10

20

Beispiel 1c

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propen-1-ol

25

15 Zu einer Lösung aus 18,8 g des vorstehend hergestellten Esters in 260 ml Toluol tropft man bei -70°C unter Stickstoff 136 ml einer 1.2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol. Nach einer Stunde tropft man langsam 55 ml Isopropanol und anschließend 68 ml Wasser dazu und rührt 2 Stunden kräftig nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit

30

20 Hexan/0-70% Essigester erhält man 13,4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.69 (3H), 3.71 (1H), 4.27 (2H), 6.18 (1H), 7.35 (1H) ppm.

35

Beispiel 1d

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propenal

25

40

Zu einer Lösung aus 13,28 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 200 ml Toluol gibt man portionsweise insgesamt 53.3 g Braunstein und rührt kräftig unter Stickstoff 4 Stunden nach. Braunstein wird über Celite abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand durch

45

30 Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-30% Essigester erhält man 9,93 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.77 (3H), 6.95 (1H), 7.88 (1H), 9.36 (1H) ppm.

50

Beispiel 1e

55

5

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on

10

Es werden 17.6 g wasserfreies Chrom(II)chlorid in 210 ml THF unter Argon vorgelegt und mit 766 mg Lithiumiodid versetzt. Anschließend wird eine Lösung aus 9,8 g des vorstehend hergestellten Aldehyds und 18.8 g (4S,5R)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 38 ml THF dazugetropft. Es wird 3 Stunden nachgerührt. Man gibt 150 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung dazu, rührt 30 Minuten und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-60% Essigester erhält man 11,22 g der Titelverbindung neben 9,53 g einer Mischfraktion und 1,8 g der entsprechenden diastereomeren Titelverbindung als helle Öle.

15

10

20

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93 (3H), 2.71 (3H), 3.36 (1H), 3.52 (1H), 4.82 (1H), 5.72 (1H), 6.29 (1H), 7.2-7.5 (6H) ppm.

30

Beispiel 1f

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-1-on

35

Zu einer Lösung aus 11,2 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 86 ml Methylenchlorid tropft man bei  $-70^\circ\text{C}$  unter Stickstoff 4,68 ml Lutidin und rührt 5 Minuten nach. Dann wird langsam 8,56 ml tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat zugetropft. Nach einer Stunde versetzt man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und läßt das Reaktionsgemisch auf  $25^\circ\text{C}$  erwärmen. Man verdünnt mit Ether, wäscht einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 1:1 erhält man 9,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

40

30

45

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.15 (6H), 0.90 (9H), 0.93 (3H), 2.70 (3H), 3.27 (1H), 3.57 (1H), 4.77 (1H), 4.90 (1H), 5.66 (1H), 6.15 (1H), 7.26-7.50 (6H) ppm.

50

Beispiel 1g

55

5

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-pentensäureethylester

10

5

Zu einer Lösung aus 15,5 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 70 ml Ethanol gibt man 2,8 ml Titan(IV)ethylat und kocht 4 Stunden am Rückfluß unter Stickstoff. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 70 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser versetzt und 20 Minuten gerührt. Titanoxid wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Hexan versetzt, die Kristalle werden abgesaugt und zweimal mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltenen Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-50% Essigester erhält man 11,9 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

15

10

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.11 (6H), 0.91 (9H), 1.26 (3H), 2.70 (2H), 2.71 (3H), 4.15 (2H), 4.74 (1H), 6.12 (1H), 7.37 (1H) ppm.

25

15

Beispiel 1h

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-1-ol

30

20

Zu einer Lösung aus 10,5 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 250 ml Toluol tropft man unter Stickstoff bei  $-70^\circ\text{C}$  langsam 58,6 ml einer 1,2 molaren Lösung von DIBAL in Toluol und rührt eine Stunde bei  $-30^\circ\text{C}$ . Man tropft langsam bei  $-70^\circ\text{C}$  10 ml Isopropanol dazu, anschließend 22 ml Wasser und rührt bei  $25^\circ\text{C}$  2 Stunden kräftig nach. Der Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-70% Essigester erhält man 7,73 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

35

25

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.12 (3H), 0.16 (3H), 0.93 (9H), 2.00 (2H), 2.72 (3H), 3.77 (1H), 3.86 (1H), 4.53 (1H), 6.13 (1H), 7.36 (1H) ppm.

45

30

Beispiel 1i

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1-iod-4-fluor-4-penten

50

35

Zu einer Lösung aus 7,31 g Triphenylphosphin in 106 ml Methylenchlorid gibt man 1,90 g Imidazol. Zu dieser Lösung gibt man 7,07 g Iod, läßt 10 Minuten rühren und tropft dann eine Lösung aus 7,7 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 28 ml Methylenchlorid zu und rührt 30 Minuten. Es wird abfiltriert, gut mit Ether gewaschen,

55

5 und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereingt. Mit Hexan/0-10% Essigester erhält man 8,2 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.11 (3H), 0.16 (3H), 0.93 (9H), 2.23 (2H), 2.71 (3H), 3.24 (2H),  
5 4.36 (1H), 6.12 (1H), 7.36 (1H) ppm.

Beispiel 1j

15 (3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-  
triphenylphosphoniumiodid

10 Man mischt 8,16 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung mit 5,33 g  
20 Triphenylphosphin und rührt unter Stickstoff bei 100°C 2 Stunden. Nach dem Abkühlen  
wird der feste Rückstand zweimal mit Ether und wenig Essigester verrieben, wobei die  
überstehende Lösung abpipettiert wird. Dann wird der Rückstand in Methanol gelöst  
15 und im Vakuum eingeengt. Der feste Schaum wird wieder in wenig Methanol gelöst, mit  
25 Toluol versetzt und wieder im Vakuum eingeengt. Dieser Vorgang wird zweimal  
wiederholt, anschließend wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält  
12,4 g der Titelverbindung als feste Substanz.

Fp.: 70-72°C

Beispiel 2

35 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-  
1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus dem Phosphoniumsalz aus Beispiel 1j 41,5 mg  
der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.

40  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.99 (3H), 1.05 (3H), 0.8-1.4 (6H), 1.16 (3H), 1.30 (3H), 1.5-1.7  
(1H), 1.76 (1H), 2.00 (1H), 2.18 (1H), 2.43 (1H), 2.56 (1H), 2.63 (2H), 2.70 (3H), 3.25  
(1H), 3.40 (2H), 3.66 (1H), 4.30 (1H), 5.13 (1H), 5.61 (1H), 6.18 (1H), 7.48 (1H) ppm.

Beispiel 3

45 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-  
thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-  
dion (A) und

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Zu 15 mg der in Beispiel 1 hergestellten Titelverbindung in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Argon 0,172 ml EDTA und 0,288 ml 1,1,1-Trifluoraceton, anschließend eine Mischung aus 35,0 mg Oxon und 20,2 mg Natriumhydrogencarbonat. Man rührt 3,5 Stunden bei 0°C. Man versetzt mit 2 ml Natriumthiosulfatlösung, rührt 5 Minuten und verdünnt mit 80 ml Essigester. Die organische Phase wird einmal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch zweifache präparative Dickschichtchromatographie gereinigt. Mit Methylenchlorid/Essigester 2:8 (1.PDC) bzw. Methylenchlorid/methanol 98:2 (2.PDC), erhält man 2,5 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 6 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) von A: δ = 0.99 (3H), 1.04 (3H), 0.8-1.9 (11H), 1.30 (3H), 1.41 (3H), 2.17 (2H), 2.47 (1H), 2.58 (1H), 2.71 (3H), 3.01 (1H), 3.2-3.4 (1H), 3.78 (1H), 4.33 (1H), 4.8-5.0 (1H), 5.71 (1H), 6.26 (1H), 7.53(1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) von B: δ = 0.99 (3H), 1.01 (3H), 0.9-1.9 (6H), 1.12 (3H), 1.30 (3H), 1.33 (3H), 1.95-2.10 (4H), 2.18 (2H), 2.41 (1H), 2.48 (1H), 2.70 (3H), 3.2-3.4 (1H), 3.63 (1H), 3.85 (1H), 4.34 (1H), 5.34 (1H), 5.63 (1H), 6.19 (1H), 7.51 (1H) ppm.

#### Beispiel 4

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus 38 mg der in Beispiel 2 hergestellten Titelverbindung 8.8 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 9.0 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) von A: δ = 0.95 (3H), 1.00 (3H), 0.8-1.65 (8H), 1.14 (3H), 1.28 (3H), 1.33 (3H), 1.91 (1H), 2.18 (2H), 2.54 (2H), 2.68 (3H), 3.05 (1H), 3.43 (1H), 3.63 (1H), 4.26 (1H), 5.66 (1H), 6.24 (1H), 7.52 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) von B: δ = 0.95 (3H), 1.02 (3H), 0.8-1.7 (8H), 1.14 (3H), 1.29 (3H), 1.32 (3H), 1.77 (1H), 2.09 (1H), 2.23 (1H), 2.5-2.65 (2H), 2.69 (3H), 3.14 (1H), 3.33 (1H), 3.70 (1H), 4.38 (1H), 5.66 (1H), 6.21 (1H), 7.51 (1H) ppm.

5 Beispiel 5

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15 Beispiel 5a

10 2-Methylthiazol-4-carbaldehyd

20 50 g Ethyl-2-methylthiazole-4-carboxylat werden in 700 ml Methylenchlorid gelöst, auf -70°C gekühlt und vorsichtig mit 390 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1,2 molar in Toluol) versetzt. Nach 1h war die Umsetzung noch nicht vollständig, es wurden nochmals 40 ml  
15 Diisobutylaluminiumhydrid zugetropft. Nach weiteren 40 Min. wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 100 ml Isopropanol versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend werden 215 ml Wasser zugetropft und das Kühlbad entfernt. Nach 2h wurde der kristalline Niederschlag über ein Fritte abgesaugt, mit Essigester gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhält 36,1 g der Titelverbindung.

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,8 (3H), 8,05 (1H), 10,00 (1H) ppm.

35 Beispiel 5b

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propensäureethylester

25 Zu einer Suspension von 9 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) in 165 ml Dimethoxyethan fügt man, innerhalb von 15 Minuten, bei 0°C unter Stickstoff, eine Lösung von 97 g Triethyl-2-chloro-2-phosphonoacetat in 165 ml Dimethoxyethan. Man rührt 45 Minuten bei 24°C und tropft dann eine Lösung von 31,8 g der unter Beispiel 5a  
40 hergestellten Titelverbindung in 165 ml Dimethoxyethan zu und rührt anschließend 1 Stunde nach. Nach dem Versetzen mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert man 3x mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das Gemisch der Z- und E-konfigurierten Olefine trennt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 10-30% und anschließender  
45 Kristallisation aus Hexan erhält man 32 g der Titelverbindung. (FP. 61°C-62°C)  
50 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,37 (3H), 2,76 (3H), 4,33 (2H), 8,13 (1H), 8,18 (1H) ppm.

5

## Beispiel 5c

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propen-1-ol

10

- 5 In Analogie zu Beispiel 1c erhält man aus 32 g des in Beispiel 5b hergestellten Esters, in Toluol als Lösungsmittel, 22,8 g der Titelverbindung.

15

## Beispiel 5d

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propenal

10

20

9,8 g des in Beispiel 5c hergestellten Alkohols werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst und mit 26,14 ml Triethylamin versetzt. Anschließend werden 16,14 g SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex addiert und 1h bei 24°C gerührt. Nun wird mit Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach eindampfen im Vakuum erhält man 10,03 g der Titelverbindung.

25

## Beispiel 5e

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlor-4-penten-1-on

30

20

In Analogie zu Beispiel 1e erhält man aus 3,3 g des in Beispiel 5d hergestellten Aldehyds 1,4 g der Titelverbindung.

35

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,38 (1H), 3,45-3,55 (1H), 3,56 (1H), 4,8 (1H), 4,89 (1H), 5,7 (1H), 7,18 (1H), 7,28-7,48 (5H), 7,83 (1H) ppm.

40

## Beispiel 5f

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-penten-1-on

30

45

In Analogie zu Beispiel 1f erhält man aus 1,4 g des in Beispiel 5e hergestellten Alkohols 580 mg der Titelverbindung.

50

- 35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,11 (3H), 0,15 (3H), 0,9 (9H), 0,85-0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,26 (1H), 3,58 (1H), 4,77 (1H), 4,99 (1H), 5,64 (1H), 7,05 (1H), 7,25-7,46 (5H), 7,83 (1H) ppm.

55

5

## Beispiel 5g

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-pentensäureethylester

10

5 In Analogie zu Beispiel 1g erhält man aus 12,5 g des in Beispiel 5f hergestellten Silyl ethers 9,1 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,09 (3H), 0,1 (3H), 0,9 (9H), 1,26 (3H), 2,68-2,78 (2H), 2,72 (3H), 4,15 (2H), 4,82 (1H), 7,04 (1H), 7,8 (1H) ppm.

15

## 10 Beispiel 5h

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-penten-1-ol

20

In Analogie zu Beispiel 1h erhält man aus 9,1 g des in Beispiel 5g hergestellten Ethylesters 7,5 g der Titelverbindung.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,09 (3H), 0,14 (3H), 0,94 (9H), 1,92-2,12 (3H), 2,72 (3H), 3,68-3,88 (2H), 4,58 (1H), 7,04 (1H), 7,81 (1H) ppm.

25

## Beispiel 5i

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1-iod-4-chlor-4-penten

30

20

In Analogie zu Beispiel 1i erhält man aus 1,7 g des in Beispiel 5h hergestellten Alkohols 2,02 g der Titelverbindung.

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,08 (3H), 0,14 (3H), 0,92 (9H), 2,1-2,33 (2H), 2,72 (3H), 3,2 (2H), 4,45 (1H), 7,03 (1H), 7,82 (1H) ppm.

35

25

## Beispiel 5j

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-penten-triphenylphosphoniumiodid

40

45 30 In Analogie zu Beispiel 1j erhält man aus 9,6 g des in Beispiel 5i hergestellten Iodids 14,8 g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,1 (3H), 0,18 (3H), 0,9 (9H), 2,07 (2H), 2,69 (3H), 3,47-3,63 (1H), 3,68-3,85 (1H), 4,99 (1H), 7,21 (1H), 7,67-7,87 (16H) ppm.

50

55



5

## Beispiel 5k

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienol-tetrahydropyran-2-yl-ether

10

- 5 Zu einer Lösung aus 8 g des in Beispiel 5j hergestellten Phosphoniumsalzes in 22 ml Tetrahydrofuran werden, bei 0°C unter Stickstoff, vorsichtig 6,94 ml Butyllithium (1,6molar in Hexan) getropft und 20 Minuten gerührt (dunkelrote Lösung). Nun wurden 1,69 g (6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy)-heptan-2-on, gelöst in 11 ml Tetrahydrofuran, zum Reaktionsgemisch getropft. Das Reaktionsgemisch rührte 30 Minuten nach und wurde anschließend mit 11 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Nach weiteren 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt, 1x mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Ether 0-50% erhält man 4,8 g der Titelverbindung.

15

20

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,05-0,1 (6H), 0,85-0,95 (12H), 1,0-2,52 (14H), 1,6 (3H), 2,7 (3H), 3,07-3,27 (1H), 3,42-3,54 (3H), 3,86 (1H), 4,26 (1H), 4,56 (1H), 5,12 (1H), 6,97 (1H), 7,81 (1H) ppm.

25

## Beispiel 5l

- 20 (2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienol

30

- 35 Zu einer Lösung aus 2,9 g des in Beispiel 5k hergestellten Olefins in 40 ml Ethanol werden 134,38 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat addiert und 6 Stunden, bei 55°C unter Stickstoff, gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 0-30% erhält man 1,73 g der Titelverbindung.

35

25

40

- 40 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,05-0,1 (6H), 0,92 (9H), 1,02/1,09 (3H), 1,59/1,61 (3H), 1,15-1,8 (4H), 1,93-2,08 (2H), 2,23-2,52 (3H), 2,72 (3H), 4,27 (1), 5,15 (1H), 6,95/6,98 (1H), 7,81 (1H), 9,54/9,6 (1H) ppm.

45

## Beispiel 5m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

50

35

55

5 Zu einer Lösung aus 1,5 g des in Beispiel 5l hergestellten Alkohols in 32,7 ml  
Methylenchlorid und 11 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei Raumtemperatur unter  
Stickstoff 2,28 ml Triethylamin. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 1,042 g  
10 SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex versetzt und 35 Minuten gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  
5 Ammoniumchlorid-Lösung wird 5 Minuten nachgerührt, mit Ether verdünnt, mit  
halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über  
Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 216 mg der  
15 Titelverbindung.

10 Beispiel 5n  
(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,15-  
20 tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-  
7-ol  
15 3,3 ml Butyllithium (1,6 molar in Hexan) werden auf 0°C gekühlt und vorsichtig mit  
25 einer Lösung aus 535 mg Diisopropylamin in 12 ml Tetrahydrofuran versetzt.  
Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf -70°C gekühlt und mit einer Lösung aus  
1,78 g (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-heptan-5-on in 12  
30 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Es wird 1 Stunde bei bleibender Temperatur gerührt.  
20 Nun wird eine Lösung aus 1,34 g des in Beispiel 5m hergestellten Aldehyds in 9,7 ml  
Tetrahydrofuran zum Reaktionsgemisch getropft und nochmals 1,5 Stunden gerührt.  
Anschließend wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Ether  
35 verdünnt, 2 x mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische  
Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach  
25 Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 25% erhält man 2,52 g der  
Titelverbindung.  
40 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,0-0,1 (18H), 0,77/0,81 (3H), 0,7-1,8 (8H), 0,85-0,9 (27H), 1,0  
(3H), 1,07 (3H), 1,21 (3H), 1,58 (3H), 1,9-2,04 (2H), 2,34-2,47 (2H), 2,71 (3H), 3,28  
(2H), 3,53-3,7 (2H), 3,88 (1H), 4,18-4,28 (1H), 5,11 (1H), 6,92 (1H), 7,79 (1H) ppm.

30 Beispiel 5o  
45 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-  
tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-  
dien

50 35

5

Zu einer Lösung aus 1,52 g des in Beispiel 5n hergestellten Alkohols gelöst in 21,3 ml Methylenchlorid tropft man bei 0°C unter Stickstoff 722 µl Lutidin. Nach 5 Minuten gibt man 813 µl tert.-Butyldimethylsilyltriflat zum Reaktionsgemisch und rührt 1,5 Stunden nach. Anschließend wird mit Ether verdünnt, 1x mit 1N Salzsäure, 2x mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Ether 0-20% erhält man 221 mg der Titelverbindung.

10

5

15

Beispiel 5p

10

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1-ol

20

Zu einer Lösung aus 1,9 g des in Beispiel 5o hergestellten Silylethers in 15 ml Methylenchlorid und 15 ml Methanol gibt man bei 0°C unter Stickstoff 453,45 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden nach. Anschließend wird mit 13 ml Triethylamin versetzt, nach 5 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, mit Methylenchlorid verdünnt, die organische Phase 1x mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,41 g der Titelverbindung.

25

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,02-0,13 (18H), 0,85-0,96 (30H), 1,08 (3H), 1,23 (3H), 1,6 (3H), 1,0-2,1 (10H), 2,32-2,52 (2H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,65 (2H), 3,8 (1H), 4,08 (1H), 4,21-4,3 (1H), 5,13 (1H), 6,98 (1H), 7,8 (1H) ppm.

35

25

Beispiel 5q

40

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dienal

30

Zu einer Lösung aus 1,4 g des in Beispiel 5p hergestellten Alkohols in 19 ml Methylenchlorid und 4,5 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff 1,14 ml Triethylamin. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 520 mg SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wird 5 Minuten gerührt, mit Ether verdünnt, 2x mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über

50

55

5

Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,44 g der Titelverbindung.

10

#### Beispiel 5r

- 5 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

15

- 10 Zu einer Lösung aus 1,44 g des in Beispiel 5q hergestellten Aldehyds in 35 ml Aceton gibt man bei -30°C unter Stickstoff 1,89 ml Jones Reagenz. Nach 45 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 1,3 ml Isopropanol versetzt, 10 Minuten gerührt, mit Ether verdünnt, 3x mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Hexan/Ether 50%  
15 (3x gelaufen) erhält man 202 mg der Titelverbindung.

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,03-0,16 (18H), 0,88-0,94 (30H), 1,09 (3H), 1,15 (3H), 1,18 (3H), 1,7 (3H), 1,0-2,44 (12H), 2,7 (3H), 3,15 (1H), 3,72 (1H), 4,32 (1H), 4,42 (1H), 5,19 (1H), 7,25 (1H), 7,87 (1H) ppm.

30

- 20 Beispiel 5s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

35

- 25 Zu einer Lösung aus 22 mg der in Beispiel 5r hergestellten Carbonsäure in 4,3 ml Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff 433,7 mg Tetrabutylammoniumfluorid und rührt 1,5h nach. Anschließend wird mit Essigester verdünnt, 1x mit 0,5 N Salzsäure, 2x mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach  
40 Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 43 mg der Titelverbindung.

45

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,03-0,17 (12H), 0,83-0,98 (21H), 1,08 (3H), 1,18 (6H), 1,1-2,6 (12H), 1,73 (3H), 1,95 (2H), 2,22 (2H), 2,71 (3H), 3,16 (1H), 3,77 (1H), 4,33 (1H), 4,42 (1H), 5,2 (1H), 7,29 (1H), 7,85 (1H) ppm.

50

35

55

5

## Beispiel 5t

10

(A) (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5

(B) (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

20 Zu einer Lösung aus 180 mg des in Beispiel 5s hergestellten Alkohols in 3,4 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C unter Stickstoff 72,7 µl Triethylamin. Anschließend werden 48,2 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid addiert und 1 Stunde gerührt. Nun wird diese Suspension über 3 Stunden mit einer Dosierpumpe zu einer Lösung aus 289,91 mg 4-N,N-Dimethylaminopyridin in 25,4 ml Toluol getropft und 1 Stunde gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 20% und anschließender Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 0,5% erhält man 32 mg (E-Verbindung) Titelverbindung A und 81 mg (Z-Verbindung) der Titelverbindung B.

20

25

30

(B) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,02-0,15 (12H), 0,85 (9H), 0,97 (9H), 0,9-2,95 (11H), 1,0 (3H), 1,1 (3H), 1,15 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 2,71 (3H), 3,04 (1H), 3,9 (1H), 4,03 (1H), 5,13 (1H), 5,19 (1H), 7,06 (1H), 7,83 (1H) ppm.

## Beispiel 5

35

25 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

30 Zu einer Lösung aus 80 mg der in Beispiel 5t hergestellten Titelverbindung B in 314 µl Methylenchlorid gibt man bei -20°C unter Stickstoff 702 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid und rührt 5,5 Stunden bei 0°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 43,8 mg der Titelverbindung.

45

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): δ = 0,94 (3H), 0,82-3,3 (14H), 1,11 (3H), 1,23 (6H), 1,67 (3H), 2,64 (3H), 3,58 (1H), 4,27 (1H), 5,16 (1H), 5,39 (1H), 7,06 (1H), 7,77 (1H) ppm.

50

55

5

Beispiel 6

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

5 Zu einer Lösung aus 45 mg der in Beispiel 5t hergestellten Titelverbindung A in 177 µl Methylenchlorid gibt man bei -20°C unter Stickstoff 395 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid und rührt 5,5 Stunden bei 0°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 27 mg der Titelverbindung.

15

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): 0,8-2,7 (13H), 0,91 (3H), 1,11 (3H), 1,12 (6H), 1,6 (3H), 2,65 (3H), 3,25 (1H), 3,54 (1H), 4,46 (1H), 5,18 (1H), 5,44 (1H), 7,05 (1H), 7,83 (1H) ppm.

20

Beispiel 7

15 (A) (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(B) (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30

20

Zu einer Lösung aus 14 mg des in Beispiel 5 hergestellten Epothilon-D-Derivates in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Stickstoff 154,8 µg Ethylendiamintetraessigsäure-di-Natriumsalz und 324,73 µg 1,1,1-Trifluoraceton. Anschließend werden 34,65 µg Oxone und 17,74 µg Natriumhydrogencarbonat zum Reaktionsgemisch gegeben und 4 Stunden gerührt. Nun wird mit 2 ml Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, mit 100 ml Essigester verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 20% erhält man 3,8 mg (polar) A und 2,5 mg (unpolar) B der Titelverbindung.

35

25 (A) <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): δ = 0,8-2,6 (9H), 1,03 (3H), 1,2 (3H), 1,29 (6H), 1,33 (3H), 2,7 (3H), 2,93 (1H), 3,67 (1H), 4,23 (1H), 5,63 (1H), 7,12 (1H), 7,44 (1H) ppm.

40

45

50

55

5

Beispiel 8

10

(A) (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5

(B) (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15

Zu einer Lösung aus 14 mg der in Beispiel 6 hergestellten Epothilon-D-Derivates in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Stickstoff 154,8 µg Ethylendiamintetraessigsäure-di-Natriumsalz und 324,73 µg 1,1,1-Trifluoraceton. Anschließend werden 34,65 µg Oxone und 17,74 µg Natriumhydrogencarbonat zum Reaktionsgemisch gegeben und 4 Stunden gerührt. Nun wird mit 2 ml Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, mit 100 ml Essigester verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 20% erhält man 6,8 mg (polar) A und 3,4 mg (unpolar) B der Titelverbindung.

20

25

30

20 Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

Analog zu Beispiel 5 werden aus 431 mg (0,585 mmol) der unter 9j beschriebenen Verbindung A 235 mg der Titelverbindung erhalten.

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.00 (3H), 1.27 (3H), 1.66 (3H), 2.70 (3H), 2.75-3.04 (3H), 3.43 (1H), 3.68 (1H), 4.42 (1H), 5.13 (1H), 5.37-5.46 (1H), 6.15-6.29 (1H), 7.36 (1H) ppm.

40

Beispiel 9a

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethylundeca-6,10-dienol-tetrahydropyran-2-yl-ether

45

Analog zu Beispiel 5k werden aus 2,47 g (10,8 mmol) 6(S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))heptan-2-on (Darstellung siehe: DE 19751200.3) und 11,4 g (16,2 mmol) der unter Beispiel 1j beschriebenen Verbindung 3,52 g der Titelverbindung erhalten.

50

55

5

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.08 (6H), 0.85-0.95 (12H), 0.60 + 0.69 (3H), 2.37-2.50 (2H), 2.70 (3H), 3.10-3.30 (1H), 3.45-3.65 (2H), 3.82-3.92 (1H), 4.13-4.26 (1H), 4.57 (1H), 5.14 (1H), 5.98-6.12 (1H), 7.33 (1H) ppm.

10

## 5 Beispiel 9b

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethylundeca-6,10-dienol

15

Aus 3,52 g (6,70 mmol) der unter 9a beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5l 2,81 g der Titelverbindung erhalten.

10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.09 (6H), 0.87 (3H), 0.91 (9H), 1.58 + 1.69 (3H), 1.95-2.05 (2H), 2.35-2.52 (2H), 2.70 (3H), 3.38-3.55 (2H), 4.32 (1H), 5.14 (1H), 5.95-6.12 (1H), 7.34 (1H) ppm.

20

25

## 15 Beispiel 9c

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethylundeca-6,10-dienal

30

Aus 2,81 g (6,37 mmol) der unter 9b beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5m 2,80 g der Titelverbindung erhalten.

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.08 (6H), 0.90 (9H), 1.03-1.10 (3H), 1.58 + 1.67 (3H), 1.86 (1H), 1.95-2.11 (2H), 2.24-2.51 (3H), 2.70 (3H), 3.75 (1H), 4.15-4.27 (1H), 5.18 (1H), 5.97-6.14 (1H), 7.34 (1H), 9.55 + 9.59 (1H) ppm.

35

40

## 25 Beispiel 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-1,3,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol

45

Aus 2,77 g (6,68 mmol) (S)-1-(1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxypropyl]cyclobutyl)-propan-1-on (Darstellung siehe: DE 19751200.3) und 1,65 g (3,75 mmol) der unter 9c beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5n 2,18 g der Titelverbindung erhalten.

50

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.04 (6H), 0.08 (6H), 0.15 (3H), 0.17 (3H), 0.79 (3H), 0.86-0.97 (27H), 1.03 (3H), 1.25-1.41 (2H), 1.59 + 1.68 (3H), 1.69-1.87 (4H), 1.90-2.09 (2H), 2.23-

35

55



5

2.50 (4H), 2.70 (3H), 3.20-3.36 (2H), 3.58 (2H), 4.08-4.25 (2H), 5.14 (1H), 5.98-6.13 (1H), 7.33 (1H) ppm.

10

## Beispiel 9e

5 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-dien

15

10 Aus 2,18 g (2,55 mmol) der unter 9d beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5o 2,47 g der Titelverbindung erhalten:

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.00-0.20 (24H), 0.85-1.00 (39H), 1.06 (3H), 1.48 + 1.67 (3H), 2.20-2.47 (4H), 2.72 (3H), 3.08 (1H), 3.59 (2H), 3.78 (1H), 4.10 (1H), 4.14-4.25 (1H), 5.15 (1H), 6.00-6.13 (1H), 7.35 (1H) ppm.

25

## 15 Beispiel 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

30

20 Aus 2,47 g (2,55 mmol) der unter 9e beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5p 1,626 g der Titelverbindung erhalten.

35

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.03-0.13 (12H), 0.04-0.20 (6H), 0.86-1.03 (30H), 1.08 (3H), 1.59 + 1.68 (3H), 1.70-2.50 (10H), 2.72 (3H), 3.12 (1H), 3.64 (2H), 3.81 (1H), 4.08 (1H), 4.13-4.27 (1H), 5.15 (1H), 6.00-6.17 (1H), 7.35 (1H) ppm.

25

## Beispiel 9g

40

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dienal

30

45

Aus 1,626 g (1,91 mmol) der unter 9f beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5q 1,628 g der Titelverbindung erhalten.

50

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02-0.12 (15H), 0.18 (3H), 0.85-1.00 (30 H), 1.05-1.10 (3H), 1.59 + 1.68 (3H), 1.70-2.55 (10H), 2.71 (3H), 3.75 (1H), 4.12-4.25 (1H), 4.53 (1H), 5.17 (1H), 6.00-6.15 (1H), 7.33 (1H), 9.75 (1H) ppm.

55

5

## Beispiel 9h

10

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-diensäure

15

Aus 1,628 g (1,91 mmol) der unter 9g beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5r 1,161 g der Titelverbindung erhalten.

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02-0.15 (15H), 0.19 (3H), 0.84-1.00 (30H), 1.10-1.07 (3H), 1.56 + 1.69 (3H), 2.10-2.55 (10H), 2.70 (3H), 2.97-3.14 (1H), 3.78 (1H), 3.84 (1H), 4.09-4.27 (2H), 4.41 + 4.48 (1H), 5.10-5.23 (1H), 6.10 + 6.31 (1H), 7.37 (1H) ppm.

25

## Beispiel 9i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-diensäure

30

Aus 1,161 g (1,34 mmol) der unter 9h beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5s 1,01 g der Titelverbindung erhalten.

35

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.01-0.15 (9H), 0.17 (3H), 0.83-1.01 (21H), 1.07-1.15 (3H), 1.61 + 1.73 (3H), 2.07-2.60 (10H), 2.71 (3H), 2.92-3.11 (2H), 2.85 (1H), 3.80 (1H), 4.18-4.30 (1H), 4.40 + 4.48 (1H), 5.11-5.22 (1H), 6.19 + 6.37 (1H), 7.37 (1H) ppm.

40

## Beispiel 9j

4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z)-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexa-dec-13-en-2,6-dion (A) und 4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z)-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexa-dec-13-en-2,6-dion (B)

45

Aus 1,01 g (1,34 mmol) der unter 9i beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5t 434 mg der Titelverbindung A und 395 mg der Titelverbindung B erhalten.

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta$  = -0.07 (3H), 0.07-0.20 (9H), 0.80 (9H), 0.93 (9H), 0.98 (3H), 1.22 (3H), 1.68 (3H), 1.80-1.90 (1H), 2.00-2.10 (1H), 2.20-2.50 (4H), 2.60-2.68 (4H),

55

2.72 (3H), 2.76-3.00 (2H), 3.92 (1H), 4.41 (1H), 5.08-5.12 (2H), 6.08-6.22 (1H), 7.38 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0.02 (3H), 0.07 (3H), 0.11 (3H), 0.14 (3H), 0.90 (9H), 0.93 (9H), 1.02 (3H), 1.25 (3H), 1.51 (3H), 1.70-2.15 (8H), 2.30-2.60 (4H), 2.72 (3H), 2.77-2.93 (2H), 4.19 (1H), 4.59 (1H), 5.10 (1H), 5.42 (1H), 6.09-6.23 (1H), 7.36 (1H) ppm.

#### Beispiel 10

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor)-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor)-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion (B)

Aus 50 mg (0,098 mmol) der unter Beispiel 9 beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 7 31 mg der Titelverbindung A und 7 mg der Titelverbindung B erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0.99 (3H), 1.25 (3H), 1.28 (3H), 2.71 (3H), 2.81 (1H), 3.02-3.12 (1H), 3.62-3.77 (2H), 4.40 (1H), 5.56-5.68 (1H), 6.17-6.81 (1H), 7.37 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0.92 (3H), 1.20 (3H), 1.38 (3H), 2.75 (3H), 3.00 (1H), 3.11 (1H), 3.86 (1H), 4.42 (1H), 5.29 (1H), 6.26-6.39 (1H), 7.41 (1H) ppm.

#### Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-((1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Aus 395 mg (0,54 mmol) der unter 9j beschriebenen Verbindung B werden analog zu Beispiel 5t 200 mg der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.00 (3H), 1.25 (3H), 1.54 (3H), 2.69 (1H), 2.97-3.08 (1H), 3.63 (1H), 4.44 (1H), 5.09 (1H), 5.54-5.63 (1H), 6.11-6.25 (1H), 7.38 (1H) ppm.

#### Beispiel 12

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor)-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor)-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (B)

5

Aus 100 mg (0,197 mmol) der unter Beispiel 11 beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 7 41 mg der Titelverbindung A und 36 mg der Titelverbindung B erhalten.

10

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta$  = 0.93 (3H), 1.19 (3H), 1.22 (3H), 2.70 (3H), 2.88 (1H), 3.11 (1H), 3.19 (1H), 3.65 (1H), 3.72 (1H), 4.45 (1H), 5.61-5.72 (1H), 6.12-6.26 (1H), 7.37 (1H) ppm.

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta$  = 0.98 (3H), 1.22-1.27 (6H), 2.72 (3H), 2.93 (1H), 3.07-3.17 (1H), 3.30 (1H), 3.67 (1H), 3.85 (1H), 4.40 (1H), 5.68-5.77 (1H), 6.22-6.36 (1H), 7.41 (1H) ppm.

10

20

#### Beispiel 13

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

15

Analog zu Beispiel 5 werden aus 400 mg (0,534 mmol) der unter 13g beschriebenen Verbindung 181 mg der Titelverbindung erhalten.

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.94 (3H), 1.01 (3H), 1.69 (3H), 2.68-2.82 (1H), 2.71 (3H), 2.96 (1H), 3.38 (1H), 3.68 (1H), 4.42 (1H), 5.10 (1H), 5.42 (1H), 6.13-6.27 (1H), 7.37 (1H) ppm.

20

#### Beispiel 13a

35

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-1,3,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol

25

40

Aus 2,975 g (6,937 mmol) (S)-1-(1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxypropyl]-cyclobutyl)-butan-1-on (Darstellung siehe: DE 19751200.3) und 1,695 g (3,854 mmol) der unter 9c beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5n 2,042 g der Titelverbindung erhalten.

45

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.01-0.20 (18H), 0.84-1.00 (33H), 1.60 + 1.69 (3H), 2.69 (3H), 3.11 (1H), 3.22 (1H), 3.40 (1H), 3.62 (2H), 4.06-4.25 (2H), 5.97-6.12 (1H), 7.34 (1H) ppm.

50

#### Beispiel 13b

35

55

5

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-dien

10

- 5 Aus 2,042 g (2,351 mmol) der unter 13a beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5o 2,311 g der Titelverbindung erhalten.

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.00-0.20 (24 H), 0.80-0.99 (42 H), 1.60 + 1.68 (3H), 2.70 (3H), 3.02 (1H), 3.60 (2H), 3.86 (1H), 4.04-4.25 (2H), 5.97-6.13 (1H), 7.32 (1H) ppm.

20

- 10 Beispiel 13c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

25

- 15 Aus 2,311 g (2,351 mmol) der unter 13b beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5p 1,593 g der Titelverbindung erhalten.

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.02-0.19 (18H), 0.80-0.99 (33H), 1.57 (3H) + 1.67 (3H), 2.70 (3H), 3.04 (1H), 3.60-3.71 (2H), 3.87 (1H), 4.04-4.25 (2H), 5.13 (1H), 5.95-6.11 (1H), 7.33 (1H) ppm.

- 20

Beispiel 13d

35

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dienal

40

- 25

Aus 1,593 g (1,834 mmol) der unter 13c beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5q 1,589 g der Titelverbindung erhalten.

45

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.04-0.20 (18H), 0.82-1.00 (33H), 1.58 (3H) + 1.68 (3H), 2.71 (3H), 3.04 (1H), 3.86 (1H), 4.19 (1H), 4.55 (1H), 5.17 (1H), 5.98-6.12 (1H), 7.33 (1H), 9.79 (1H) ppm.

- 30

Beispiel 13e

50

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]hepta-deca-

- 35 12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-

55

5

17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]hepta-deca-12,16-diensäure (B)

10

Aus 1,589 g (1,834 mmol) der unter 13d beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5r 664 mg der Titelverbindung A sowie 566 mg der Titelverbindung B erhalten.

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0.00 (3H), 0.07-0.09 (9H), 0.12 (3H), 0.19 (3H), 0.86-1.03 (33H), 1.70 (3H), 2.70 (3H), 2.90 (1H), 3.73 (1H), 4.21 (1H), 4.48 (1H), 5.21 (1H), 6.38-6.52 (1H), 7.38 (1H) ppm.

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0.00 (3H), 0.05 (3H), 0.07 (3H), 0.09 (3H), 0.15 (3H), 0.20 (3H), 0.84-0.99 (33H), 1.56 (3H), 2.69 (3H), 2.98 (1H), 3.87 (1H), 4.40 (1H), 5.12 (1H), 6.07-6.22 (1H), 7.38 (1H) ppm.

25

Beispiel 13f

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-8,12-dimethyl-6-ethyl-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-diensäure

30

Aus 663 mg (0,752 mmol) der unter 13e beschriebenen Verbindung A werden analog zu Beispiel 5s 578 mg der Titelverbindung erhalten.

35

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.03 (3H), 0.06 (3H), 0.09 (3H), 0.17 (3H), 0.85-1.00 (24H), 1.75 (3H), 2.71 (3H), 2.89 (1H), 3.78 (1H), 4.25 (1H), 4.49 (1H), 5.21 (1H), 6.43-6.57 (1H), 7.39 (1H) ppm.

40

Beispiel 13g

4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z)-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45

Aus 578 mg (0,752 mmol) der unter 13f beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5t 400 mg der Titelverbindung erhalten.

50

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.09 (3H), 0.09 (3H), 0.15 (3H), 0.17 (3H), 0.80-0.97 (21H), 1.00 (3H), 1.68 (3H), 2.70 (3H), 2.75-2.88 (1H), 2.98 (1H), 4.04 (1H), 4.42 (1H), 5.17 (3H), 6.07-6.20 (1H), 7.37 (1H) ppm.

55

5

Beispiel 14

10

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion (B)

15

Aus 40 mg (0,0767 mmol) der unter Beispiel 13 beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 7 26 mg der Titelverbindung A und 6 mg der Titelverbindung B erhalten.

10

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0.95 (3H), 0.98 (3H), 1.29 (3H), 2.71 (3H), 2.78 (1H), 3.03 (1H), 3.67 (1H), 4.40 (1H), 5.66 (1H), 6.16-6.79 (1H), 7.38 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0.95-1.00 (6H), 1.26 (3H), 2.70 (3H), 2.91 (1H), 2.95-3.05 (2H), 3.34 (1H), 3.73 (1H), 4.48 (1H), 5.73 (1H), 6.22-6.35 (1H), 7.40 (1H) ppm.

25

15

Beispiel 15

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

Analog zu Beispiel 5 werden aus 433 mg (0,5778 mmol) der unter 15b beschriebenen Verbindung 214 mg der Titelverbindung erhalten.

35

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.94 (3H), 1.02 (3H), 1.54 (3H), 2.61-2.74 (1H), 2.68 (3H), 3.08 (1H), 3.73 (1H), 3.98 (2H), 4.52 (1H), 5.09 (1H), 5.54 (1H), 6.06-6.20 (1H), 7.37 (1H) ppm.

25

40

Beispiel 15a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-8,12-dimethyl-6-ethyl-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-diensäure

45

30

Aus 566 mg (0,642 mmol) der unter 13e beschriebenen Verbindung B werden analog zu Beispiel 5s 493 mg der Titelverbindung erhalten.

50

35

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.01 (3H), 0.04 (3H), 0.09 (3H), 0.17 (3H), 0.82-0.95 (24H), 1.62 (3H), 2.68 (3H), 2.95 (3H), 3.82 (1H), 4.17-4.30 (1H), 4.40 (1H), 5.15 (1H), 6.15-6.28 (1H), 7.37 (1H) ppm.

55

5

## Beispiel 15b

10

4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z)-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,13-dimethyl-  
7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-  
5 trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

Aus 493 mg (0,642 mmol) der unter 15a beschriebenen Verbindung werden analog zu  
Beispiel 5t 433 mg der Titelverbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.07 (3H), 0.10 (3H), 0.12 (3H), 0.15 (3H), 0.85-1.04 (24H), 2.71  
10 (3H), 2.92 (1H), 4.06 (1H), 5.15 (1H), 5.36-5.47 (1H), 6.10-6.23 (1H), 7.37 (1H) ppm.

20

## Beispiel 16

25

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-  
(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-  
15 dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-  
7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-  
(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

30

Aus 100 mg (0,1917 mmol) der unter Beispiel 15 beschriebenen Verbindung werden  
20 analog zu Beispiel 7 40 mg der Titelverbindung A und 39 mg der Titelverbindung B  
erhalten.

35

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ= 0.94 (3H), 0.96 (3H), 1.27 (3H), 2.68 (3H), 2.90 (2H), 3.08  
(1H), 3.59 (1H), 3.77 (1H), 5.67 (1H), 6.11-6.24 (1H), 7.37 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ= 0.89-1.00 (6H), 1.24 (3H), 2.67 (3H), 2.89 (1H), 3.11 (1H),  
25 3.47 (1H), 3.68-3.81 (2H), 4.46 (1H), 5.68 (1H), 6.19-6.32 (1H), 7.38 (1H) ppm.

40

## Beispiel 17

45

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-  
oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

## Beispiel 17a

2-Pyridyl-carbaldehyd

50

Die Lösung von 50 ml (370 mmol) 2-Picolinsäureethylester in 1l wasserfreiem  
35 Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C,

55



5 versetzt mit 500ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 1 Stunde. Man versetzt mit 152 ml Isopropanol, 253 ml Wasser, läßt auf 23°C erwärmen und rührt noch so lange, bis sich ein feinkörniger Niederschlag gebildet hat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 32,6 g (304 mmol, 82%) der  
10 Titelverbindung als blass gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,52 (1H), 7,89 (1H), 7,99 (1H), 8,80 (1H), 10,10 (1H) ppm.

15 Beispiel 17b

(2E/Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propensäureethylester

10 Zu 20,7 g einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion in 230 ml wasserfreiem Ethylenglykoldimethylether tropft man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C die Lösung von 115 g 2-Fluor-2-phosphonoessigsäuretriethylester in 230 ml Ethylenglykoldimethylether und rührt 1 Stunde nach. Anschließend versetzt man mit der  
20 Lösung von 27,6 g (258 mmol) der nach Beispiel 17a dargestellten Verbindung in 230 ml Ethylenglykoldimethylether und läßt innerhalb 1 Stunde auf 23°C erwärmen. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen  
30 Rückstand reinigt man durch Vakuumdestillation. Isoliert werden 33,7 g (173 mmol, 67%) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,22+1,39 (3H), 4,25+4,37 (2H), 6,90+7,13 (1H), 7,23+7,26 (1H), 7,56+7,90 (1H), 7,67+7,76 (1H), 8,59+8,67 (1H) ppm.

25 Beispiel 17c

(2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propensäureethylester

40 Die Lösung von 29,2 g (149 mmol) des nach Beispiel 17b dargestellten E/Z-Gemisches in 280 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,0 g Iod und erhitzt 7 Tage auf 100°C. Die erkaltete Lösung wäscht man mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 1l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 26,3 g (135 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,39 (3H), 4,37 (2H), 7,13 (1H), 7,26 (1H), 7,76 (1H), 7,90 (1H), 8,67 (1H) ppm.

10 Beispiel 17d

5 (2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propen-1-ol

Die Lösung von 26,3 g (135 mmol) der nach Beispiel 17c dargestellten Verbindung in 800ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf  $-78^\circ\text{C}$ , versetzt mit 80 g Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid, läßt auf 15  $23^\circ\text{C}$  erwärmen und rührt 16 Stunden. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und 20 Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 1,5l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert 15 werden 17,3 g (113 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,93 (1H), 4,32 (2H), 6,19 (1H), 7,16 (1H), 7,69 (1H), 7,77 (1H), 8,52 (1H) ppm.

30 Beispiel 17e

20 (2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propenal

Die Lösung von 17,3 g (113 mmol) der nach Beispiel 17d dargestellten Verbindung in 2,5 l wasserfreiem Toluol versetzt man mit 100 g Braunstein und rührt 16 Stunden bei 35  $23^\circ\text{C}$ . Man filtriert über Celite und isoliert 13,8 g (91 mmol, 81%) der Titelverbindung als 25 blass gelbes Öl.

40  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,87 (1H), 7,32 (1H), 7,81 (1H), 7,99 (1H), 8,72 (1H), 9,43 (1H) ppm.

Beispiel 17f

45 30 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (A) und (3R,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (B)

50 Zu der Lösung von 16,8 ml Diisopropylamin in 800 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran 35 tropft man bei  $-30^\circ\text{C}$  unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 50 ml einer 2,4

55

5 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, rührt 20 Minuten, kühlt auf  $-70^{\circ}\text{C}$  und  
versetzt innerhalb von 4 Stunden mit der Lösung von 23,6 g (4S,5R)-3-Acetyl-4-methyl-  
5-phenyloxazolidin-2-on in 800 ml Tetrahydrofuran. Nach 1 Stunde tropft man innerhalb  
10 von 2 Stunden die Lösung von 10,3 g (68 mmol) der nach Beispiel 17e dargestellten  
5 Verbindung in 390 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 16 Stunden bei  $-70^{\circ}\text{C}$ . Man gießt  
auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat,  
wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und  
15 trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen  
Rückstand trennt man durch wiederholte Chromatographie an feinem Kieselgel mit  
20 einem Gradientensystem aus n-Hexan, Ethylacetat und Ethanol. Isoliert werden 8,60 g  
(23,2 mmol, 34%) der Titelverbindung A als kristalliner Feststoff sowie 5,04 g (13,6  
mmol, 20%) der Titelverbindung B als farbloser Schaum.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta$  = 0,94 (3H), 3,38 (1H), 3,56 (1H), 4,83 (1H), 4,89 (1H), 5,70  
(1H), 6,33 (1H), 7,14 (1H), 7,23-7,48 (5H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,58 (1H) ppm.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta$  = 0,94 (3H), 3,47 (2H), 4,19 (1H), 4,81 (1H), 4,89 (1H), 5,72  
(1H), 6,29 (1H), 7,16 (1H), 7,22-7,49 (5H), 7,69 (1H), 7,76 (1H), 8,59 (1H) ppm.

#### Beispiel 17 g

30 (4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-4-fluor-4-  
20 penten-1,3-dion

In Analogie zu Beispiel 17e setzt man 3,54 g (9,56 mmol) der nach Beispiel 17f  
35 dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 3,01 g (8,17 mmol, 85%)  
der Titelverbindung als kristallinen Feststoff.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) als Keton/Enol-Gemisch:  $\delta$  = 0,97 (3H), 4,39+7,17+13,19 (2H), 4,88  
(1H), 5,72+5,76 (1H), 6,99+7,07 (1H), 7,20-7,50 (6H), 7,75+7,78 (1H), 7,91 (1H),  
40 8,65+8,70 (1H) ppm.

#### Beispiel 17h

30 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-  
45 4-fluor-4-penten-1-on (A) und (3R,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-  
oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (B)

50 Die Lösung von 12,2 g (33,1 mmol) der nach Beispiel 17g dargestellten Verbindung in  
35 einem Gemisch aus 610 ml wasserfreiem Dichlormethan und 65 ml wasserfreiem

5

10

15

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

Methanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -40°C mit 732 mg Natriumborydrid und rührt 1 Stunde. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden neben Ausgangsmaterial 3,46 g (9,3 mmol, 28%) der Titelverbindung A sowie 3,38 g (9,1 mmol, 28%) der Titelverbindung B die jeweils mit den unter Beispiel 17f beschriebenen Verbindungen identisch sind.

Beispiel 17i

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-on

- Die Lösung von 9,96g (26,89 mmol) der nach Beispiel 17f und/oder 1h dargestellten Verbindung A in 85ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 7 ml 2,6-Lutidin, 12,4 ml Trifluormethansulfonsäure-*tert.*-butyldimethylsilylester und rührt 2 Stunden. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan, Ethylacetat und Ethanol. Isoliert werden 12,9g (26,6 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,16 (6H), 0,90 (12H), 3,29 (1H), 3,59 (1H), 4,78 (1H), 4,92 (1H), 5,67 (1H), 6,12 (1H), 7,13 (1H), 7,24-7,47 (5H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 17j

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-pentensäureethylester

- Die Lösung von 12,8g (26,5 mmol) der nach Beispiel 17i dargestellten Verbindung in 130 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 6,7 ml Titantetraethylat und erhitzt 2 Stunden auf 85°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem

5

Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,3g (26,3 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,12 (6H), 0,91 (9H), 1,28 (3H), 2,72 (2H), 4,17 (2H), 4,77 (1H), 6,09 (1H), 7,15 (1H), 7,68 (1H), 7,73 (1H), 8,59 (1H) ppm.

5

Beispiel 17k

15

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-ol

10

In Analogie zu Beispiel 17a setzt man 9,7g (27,4 mmol) der nach Beispiel 17j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 6,8g (21,8 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,12 (3H), 0,14 (3H), 0,93 (9H), 1,83 (1H), 2,00 (2H), 3,78 (1H), 3,85 (1H), 4,53 (1H), 6,09 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,72 (1H), 8,57 (1H) ppm.

25

15 Beispiel 17l

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-iod-4-fluor-4-penten

30

Die Lösung von 6,75g Triphenylphosphin in 120 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 1,78 g Imidazol, 6,47g Iod und tropft unter Kühlung die Lösung von 6,8g (21,8 mmol) der nach Beispiel 17k dargestellten Verbindung in 40 ml Dichlormethan zu. Man rührt 1 Stunde und reinigt direkt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,7g (15,9 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

35

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,13 (3H), 0,19 (3H), 0,93 (9H), 2,25 (2H), 3,28 (2H), 4,38 (1H), 6,09 (1H), 7,17 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H), 8,58 (1H) ppm.

40

Beispiel 17m

45

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-triphenylphosphoniumiodid

50

6,7g (15,9 mmol) der nach Beispiel 17l dargestellten Verbindung versetzt man mit 8,4 ml Ethyldiisopropylamin, 50,3g Triphenylphosphin und erwärmt 4 Stunden auf 85°C. Den öligen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit

55

5 einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 8,9g (13,0 mmol, 82%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.  
10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,16 (3H), 0,22 (3H), 0,90 (9H), 2,01 (1H), 2,18 (1H), 3,50 (1H), 4,07 (1H), 4,90 (1H), 6,19 (1H), 7,12 (1H), 7,59-7,88 (17H), 8,54 (1H) ppm.

5

## Beispiel 17n

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

15

10 Die Suspension von 3,32 g (4,86 mmol) der nach Beispiel 17m dargestellten Verbindung in 22 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 4,86 ml einer 1 M Lösung von Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid in Tetrahydrofuran. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 753 mg (3,30 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxo-heptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 22 ml Tetrahydrofuran, läßt 3 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 1,30 g (2,57 mmol, 78%) der Titelverbindung als farblosen schaum erhalten.

20

25

30

35

25

## Beispiel 17o

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-pyridyl)-1-hydroxy-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

40

45

50

35

30 Zu einer Lösung von 1,30 g (2,57 mmol) der nach Beispiel 17n hergestellten Verbindung in 50 ml Ethanol gibt 700 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und rührt 3 Stunden bei 23°C. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Isoliert werden 832 mg (1,97 mmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

55

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,11 (6H), 0,88+0,91 (3H), 0,95 (9H), 1,07 (1H), 1,24-1,71 (5H), 1,60+1,69 (3H), 1,92-2,11 (2H), 2,34-2,58 (2H), 3,34-3,54 (2H), 4,24 (1H), 5,19 (1H), 6,00+6,02 (1H), 7,12 (1H), 7,66 (1H), 7,75 (1H), 8,56 (1H) ppm.

5 Beispiel 17p

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-pyridyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

Zu 598 µl Oxalylchlorid gelöst in 25 ml Dichlormethan tropft man unter Stickstoff vorsichtig bei -70°C 971 µl Dimethylsulfoxid und rührt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man eine Lösung von 1,45 g (3,44 mmol) des nach Beispiel 17o hergestellten Alkohols in 25 ml Dichlormethan zu und rührt 0,5 Stunden zwischen -60°C und -70°C. Dann gibt man 2,84 ml Triethylamin zu und nach 1 Stunde Rühren bei -60°C wird die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Man erhält 1,31 g (3,12 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 17q

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-fluor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-fluor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Die Lösung von 1,57 ml Diisopropylamin in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 4,72 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 30 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 1,31 g (3,12 mmol) der nach Beispiel 17p dargestellten Verbindung in 40 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 2,36 g (10,3 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 19751200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 40 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 60 Minuten in

5 gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach  
10 Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 1,56 g (2,41 mmol, 77%) der  
5 Titelverbindung A sowie 287 mg (0,44 mmol, 14%) der Titelverbindung B erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0,09 (6H), 0,81 (3H), 0,85 (3H), 0,92 (9H), 1,00 (3H), 1,08  
15 (1H), 1,18-1,83 (8H), 1,26 (3H), 1,32 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,88-2,08 (2H), 2,32-2,52 (2H), 2,87+2,91 (1H), 3,19 (1H), 3,44 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,16 (1H),  
10 4,22 (1H), 5,18 (1H), 6,00 (1H), 7,11 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,56 (1H) ppm.

20 Beispiel 17r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-ethyl-16-  
fluor-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

15 Die Lösung von 1,45 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 17q dargestellten Verbindung in 36 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 1,06 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und rührt 4 Stunden bei 23°C. Nach  
25 Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,36 g (2,24 mmol, 93%)  
20 der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,10 (6H), 0,78-0,90 (6H), 0,92 (9H), 0,99-2,12 (11H), 1,08 (3H),  
35 1,26 (3H), 1,58+1,68 (3H), 2,32-2,53 (2H), 2,79-3,03 (2H), 3,19 (1H), 3,41 (1H), 3,73-3,93 (3H), 4,06-4,25 (2H), 5,13+5,21 (1H), 5,93 (1H), 7,13 (1H), 7,67 (1H), 7,77 (1H),  
25 8,58 (1H) ppm.

40 Beispiel 17s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[[(1,1-  
dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-  
30 12,16-dien-5-on

45 Die Lösung von 1,36 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 17r dargestellten Verbindung in ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 3,45 ml 2,6-Lutidin, 3,36 ml Trifluormethansulfonsäure-  
50 tert.butyldimethylsilylester, läßt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und rührt noch 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert



5

mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,83 g (1,92 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

15

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,00-0,12 (24H), 0,83 (3H), 0,85-0,98 (39H), 1,00-1,82 (9H), 1,03 (3H), 1,21 (3H), 1,61+1,68 (3H), 1,98 (2H), 2,42 (2H), 3,01 (1H), 3,47-3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,21 (1H), 5,19 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,58 (1H) ppm.

20

10 Beispiel 17t

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-1-hydroxy-16-fluor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

25

30

15 Die Lösung von 1,83 g (1,92 mmol) der nach Beispiel 17s dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 20 ml Dichlormethan und 20 ml Methanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 446 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,40 g (1,67 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

35

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,02-0,14 (18H), 0,85 (3H), 0,88-0,97 (30H), 1,03-1,80 (9H), 1,08 (3H), 1,20 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,90-2,06 (3H), 2,42 (2H), 3,01 (1H), 3,68 (2H), 3,83 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 5,18 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,63 (1H), 7,72 (1H), 8,56 (1H) ppm.

40

30 Beispiel 17u

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dienal

45

Die Lösung von 400  $\mu\text{l}$  Oxalylchlorid in 16 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 650  $\mu\text{l}$  Dimethylsulfoxid, der Lösung von 1,51 g (1,81 mmol) der nach Beispiel 17t dargestellten Verbindung in 16 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden.

50

35 Anschließend versetzt man mit 2 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die

55

organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,48 g (1,77 mmol, 98%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) einer gereinigten Probe:  $\delta$  = 0,02-0,13 (18H), 0,82 (3H), 0,85-0,97 (30H), 1,01-1,80 (7H), 1,10 (3H), 1,22 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,89-2,07 (2H), 2,32-2,48 (3H), 2,57 (1H), 3,00 (1H), 3,81 (1H), 4,21 (1H), 4,48 (1H), 5,18 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,66 (1H), 7,73 (1H), 8,57 (1H), 9,78 (1H) ppm.

#### Beispiel 17v

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

Die Lösung von 1,48 g (1,77 mmol) der nach Beispiel 17u dargestellten Verbindung in 54 ml tert.-Butanol versetzt man mit 50 ml einer 2 molaren Lösung von 2-Methyl-2-buten in Tetrahydrofuran, kühlt auf 2°C, versetzt mit 14 ml Wasser, 731 mg Natriumdihydrogenphosphat, 1,24 g Natriumchlorit, läßt auf 15°C erwärmen und rührt 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumthiosulfatlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 487 mg (573  $\mu\text{mol}$ , 32%) der Titelverbindung A sowie 506 mg (595  $\mu\text{mol}$ , 34%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta$  = 0,00 (3H), 0,03-0,11 (12H), 0,13 (3H), 0,79-0,98 (33H), 1,03-1,80 (8H), 1,12 (3H), 1,20 (3H), 1,71 (3H), 1,89 (1H), 2,18 (1H), 2,30-2,48 (3H), 2,52 (1H), 3,03 (1H), 3,75 (1H), 4,22 (1H), 4,41 (1H), 5,20 (1H), 6,38 (1H), 7,20 (1H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,51 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta$  = 0,00 (3H), 0,04 (3H), 0,07 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,15 (3H), 0,74-0,95 (33H), 0,99-1,72 (8H), 1,10 (3H), 1,22 (3H), 1,53 (3H), 1,86 (1H), 1,98

(1H), 2,27-2,66 (4H), 3,08 (1H), 3,82 (1H), 4,16 (1H), 4,33 (1H), 5,13 (1H), 6,04 (1H), 7,18 (1H), 7,71 (1H), 7,82 (1H), 8,52 (1H) ppm.

#### Beispiel 17w

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure

Die Lösung von 487 mg (573  $\mu$ mol) der nach Beispiel 17v dargestellten Verbindung A in 23 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 8,55 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 1,5 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

#### Beispiel 17x

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 486 mg (max. 570  $\mu$ mol) der nach Beispiel 17w dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 50 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 474  $\mu$ l Triethylamin, 454  $\mu$ l 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 4,5 Stunden zu der Lösung von 727mg 4-Dimethylaminopyridin in 215ml Toluol und rührt 0,5 Stunden bei 23°C nach. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 310mg (432  $\mu$ mol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

#### Beispiel 17

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösug von 308 mg (429  $\mu$ mol) der nach Beispiel 17x dargestellten Verbindung in 27 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 4,6 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt bei 23°C 24

Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 135 mg (276 µmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,88 (3H), 1,03 (3H), 1,10 (3H), 1,13-1,95 (8H), 1,32 (3H), 1,71 (3H), 2,28 (1H), 2,34-2,49 (3H), 2,56 (1H), 2,80 (1H), 3,21 (1H), 3,56 (1H), 3,70 (1H), 4,22 (1H), 5,13 (1H), 5,41 (1H), 6,12 (1H), 7,16 (1H), 7,63-7,75 (2H), 8,53 (1H) ppm.

#### Beispiel 18

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

#### Beispiel 18a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 17w setzt man 506 mg (595 µmol) der nach Beispiel 17v dargestellten Verbindung B um und setzt das nach Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt weiter umsetzt.

#### Beispiel 18b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 17x setzt man 577mg (max. 595 µmol) der nach Beispiel 18a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 273 mg (380 µmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,01-0,13 (12H), 0,78-0,96 (24H), 1,09 (3H), 1,20 (3H), 1,26-1,90 (8H), 1,59 (3H), 2,16 (1H), 2,39 (1H), 2,59 (1H), 2,68 (2H), 2,91 (1H), 3,91 (1H), 4,35 (1H), 5,22 (1H), 5,45 (1H), 6,08 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,71 (1H), 8,56 (1H) ppm.

#### Beispiel 18

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5

In Analogie zu Beispiel 18 setzt man 273 mg (380  $\mu$ mol) der nach Beispiel 18b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 115 mg (235  $\mu$ mol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,72 (1H), 0,84 (3H), 1,00 (6H), 1,22-2,02 (8H), 1,30 (3H), 1,60 (3H), 2,21 (1H), 2,33-2,57 (3H), 2,62 (1H), 3,40 (1H), 3,78 (1H), 4,51 (1H), 5,09 (1H), 5,22 (1H), 5,53 (1H), 6,11 (1H), 7,16 (1H), 7,70 (1H), 7,80 (1H), 8,43 (1H) ppm.

15

#### Beispiel 19

10 (1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(N-oxido-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20

Die Lösung von 50 mg (102  $\mu$ mol) der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindung in 3 ml Acetonitril versetzt man bei 0°C mit 958  $\mu$ l einer 0,1M wässrigen Lösung von Ethylendiamintetraacetat, 1,45 ml Trifluoraceton, 373 mg Natriumhydrogencarbonat, 15 448 mg Oxone und rührt 1,5 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Isoliert werden 61 mg (max. 102  $\mu$ mol) der Titelverbindungen, die man 20 ohne Reinigung weiter umsetzt.

25

30

#### Beispiel 20

35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)  
25 und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

35

40

Die Lösung von 60 mg (max. 102  $\mu$ mol) der nach Beispiel 19 dargestellten Verbindungen in 12 ml Trichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit Molsieb, 2,2 ml Isopropanol, 39 mg 30 Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 2 Tage bei 60°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Isopropanol, als Elutionsmittel ein Gemisch aus Dichlormethan und Methanol. Isoliert werden 17 mg (34  $\mu$ mol, 28%) der 45 Titelverbindung A sowie 4,3 mg (9  $\mu$ mol, 8%) der Titelverbindung B.

50

55

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0,87 (3H), 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,25-1,98 (9H), 1,29 (3H), 1,37 (3H), 2,10-2,21 (2H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,62 (1H), 2,89 (1H), 3,33 (1H), 3,69 (1H), 4,21 (1H), 4,44 (1H), 5,69 (1H), 6,17 (1H), 7,18 (1H), 7,70 (2H), 8,54 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0,83 (3H), 0,94 (3H), 1,07 (3H), 1,16-2,03 (10H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,27 (1H), 2,49-2,52 (2H), 2,90-3,04 (2H), 3,21 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,32 (1H), 5,78 (1H), 6,19 (1H), 7,18 (1H), 7,61-7,79 (2H), 8,52 (1H) ppm.

#### Beispiel 21

(1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(N-oxido-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 112 mg (229 µmol) der nach Beispiel 18 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 150 mg (max. 229 µmol) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

#### Beispiel 22

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 unter Verwendung von (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-octan-5-on als Aldolkomponente (siehe Beispiel 5n) erhält man 86 mg der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,87 (3H), 1,04 (3H), 1,15-1,75 (8H), 1,10 (3H), 1,33 (3H), 1,72 (3H), 1,86 (2H), 2,20-2,40 (2H), 2,42 (1H), 2,56 (1H), 2,73 (3H), 2,82 (1H), 3,23 (1H), 3,71 (1H), 4,18 (1H), 5,12 (1H), 5,42 (1H), 6,23 (1H), 7,38 (1H) ppm.

#### Beispiel 23

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 2 und 6 unter Verwendung von (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-octan-5-on als Aldolkomponente (siehe Beispiel 5n) erhält man 96 mg der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,85 (3H), 0,7-1,6 (7H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,31 (3H), 1,62 (3H), 1,78 (1H), 1,82-2,01 (2H), 2,20 (1H), 2,40-2,67 (3H), 2,68 (3H), 3,37 (1H), 3,73 (1H), 4,40 (1H), 4,48 (1H), 5,10 (1H), 5,53 (1H), 6,15 (1H), 7,35 (1H) ppm.

5

Beispiel 24

10

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5 (A) und

15

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(B)

10 In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 22 hergestellten Titelverbindung 8 mg der Titelverbindung A und B im Verhältnis 1:4 als schwach gelbgefärbtes Öl.

20

<sup>1</sup>H-NMR (charakteristische Signale des Gemisches A und B, CDCl<sub>3</sub>): δ= 0.86 (3H), 0.94 (3H, A), 1.00 (3H, B), 1.05 (3H), 1.26 (3H), 1.29 (3H), 1.36 (3H), 1.69 (1H, B), 1.75-1.95 (1H), 2.34 (1H, B), 2.22 (1H, A), 2.44 (1H), 2.60 (1H), 2.75 (3H), 2.86 (1H, B), 2.97 (1H, A), 3.22 (1H, A), 3.35 (1H, B), 3.70 (1H, B), 3.88 (1H, A), 4.21 (1H, B), 4.31 (1H, A), 5.68 (1H, B), 5.76 (1H, A), 6.29 (1H), 7.41 (1H) ppm.

25

Die reinen Titelverbindungen A und B werden durch HPLC an einer Chiralpak AD 10μ Säule mit Hexan/Ethanol 20-50% getrennt.

30

20

Beispiel 25

35

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(A) und

25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion  
(B)

40

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 23 hergestellten Titelverbindung 4,9 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 3,4 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

45

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A, δ= 0.86 (3H), 0.95 (3H), 1.0-1.7 (6H), 1.04 (3H), 1.30 (3H), 1.38 (3H), 1.76 (1H), 1.85 (2H), 1.90-2.30 (3H), 2.55 (2H), 2.70 (3H), 2.89 (1H), 3.32 (1H), 3.79 (1H), 4.13 (1H), 4.30 (1H), 5.66 (1H), 6.25 (1H), 7.39 (1H) ppm.

50

55

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B, δ= 0.86 (3H), 0.96 (3H), 1.10 (3H), 1.15-1.93 (7H), 1.23 (3H), 1.35 (3H), 1.95-2.38 (4H), 2.58 (2H), 2.70 (3H), 2.99 (1H), 3.01 (1H), 3.27 (1H), 3.65-3.75 (2H), 4.24 (1H), 5.62 (1H), 6.21 (1H), 7.35 (1H) ppm.

**Beispiel 26**

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 5 unter Verwendung von (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-octan-5-on als Aldolkomponente (siehe Beispiel 5n) erhält man die Titelverbindung.

**Beispiel 27**

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 6 unter Verwendung von (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-octan-5-on als Aldolkomponente (siehe Beispiel 5n) erhält man die Titelverbindung.

**Beispiel 28**

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und  
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 26 hergestellten Titelverbindung die Titelverbindung.

**Beispiel 29**

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und



(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

- 5 In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 27 hergestellten Titelverbindung die Titelverbindung.

#### Beispiel 30

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

- In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 150 mg (max. 229 µmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindungen um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 19 mg (38 µmol, 16%) der Titelverbindung A sowie 35 mg (69 µmol, 30% der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (3H), 1,18-1,97 (9H), 1,21 (3H), 1,36 (3H), 2,09 (1H), 2,31 (1H), 2,59 (2H), 2,99 (1H), 3,30 (1H), 3,44 (1H), 3,70 (1H), 4,33 (1H), 4,40 (1H), 5,67 (1H), 6,19 (1H), 7,18 (1H), 7,70 (2H), 3,51 (1H) ppm.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0,85 (3H), 0,94 (3H), 1,00-1,97 (9H), 1,02 (3H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,06 (1H), 2,28 (1H), 2,54 (2H), 2,90 (1H), 3,35 (1H), 3,61 (1H), 3,79 (1H), 4,39 (2H), 5,67 (1H), 6,22 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,78 (1H), 8,51 (1H) ppm.

#### Beispiel 31

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

#### Beispiel 31a

- 3-(2-Pyridyl)-2-propin-1-ol

- Das Gemisch aus 16,6 ml (173 mmol) 2-Brompyridin, 21,6 ml Propargylalkohol, 2,5 g Palladium-bis-triphenylphosphin-dichlorid und 173 mg Kupfer(I)iodid versetzt man mit 510 ml Diethylamin und erhitzt 1,5 Stunden auf 80°C. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem

5

Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 17,8 g (134 mmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,70 (1H), 4,54 (2H), 7,24 (1H), 7,42 (1H), 7,67 (1H), 8,53 (1H) ppm.

5

Beispiel 31b

(2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-chlor-2-propen-1-ol

15

20

12,3 g (92,6 mmol) der nach Beispiel 31a dargestellten Verbindung versetzt man mit 238 ml konz. Salzsäure und erhitzt 2,5 Stunden auf 80°C. Nach dem Erkalten gießt man vorsichtig in gesättigte Kaliumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 14,8 g (87,3 mmol, 94%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4,36 (2H), 5,47 (1H), 7,18 (1H), 7,21 (1H), 7,72 (1H), 7,99 (1H), 8,56 (1H) ppm.

30

Beispiel 31c

(2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-chlor-2-propenal

35

In Analogie zu Beispiel 17e setzt man 14,8g (87,5 mmol) der nach Beispiel 31b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 14,6g (87,1 mmol, 99%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

25

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,36 (1H), 7,74 (1H), 7,83 (1H), 8,34 (1H), 8,77 (1H), 9,57 (1H) ppm.

45

Beispiel 31d

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlor-4-penten-1-on (A) und (3R,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlor-4-penten-1-on (B)

50

In Analogie zu Beispiel 17f setzt man 14,6g (87,1 mmol) der nach Beispiel 31c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Trennung 12,3g (31,8

55

5 mmol, 37%) der kristallinen Titelverbindung A sowie 9,6g (24,8 mmol, 28%) der Titelverbindung B als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0,94 (3H), 3,42 (1H), 3,58 (1H), 4,50 (1H), 4,81 (1H), 4,91 (1H), 5,70 (1H), 7,14-7,48 (7H), 7,72 (1H), 7,96 (1H), 8,62 (1H) ppm.

10 5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0,96 (3H), 3,50 (2H), 4,82 (1H), 4,96 (1H), 5,72 (1H), 7,13-7,50 (7H), 7,73 (1H), 7,97 (1H), 8,65 (1H) ppm.

15 Beispiel 31e  
(4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-4-chlor-4-penten-1,3-dion

20 In Analogie zu Beispiel 17g setzt man 11,3g (29,2 mmol) der nach Beispiel 31d dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 9,8g (25,5 mmol, 87%) der Titelverbindung als kristallinen Feststoff.

25 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) als Keton/Enol-Gemisch: δ = 0,99 (3H), 4,49 (0,6H), 4,60 (0,6H), 4,87 (1H), 5,71+5,76 (1H), 7,21-7,52 (6,4H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 8,10+8,20 (1H), 8,72 (1H), 13,66 (0,4H) ppm.

30 Beispiel 31 f  
20 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-penten-1-on

35 In Analogie zu Beispiel 17i setzt man 12,3g (31,7 mmol) der nach Beispiel 31d und/oder Beispiel 31f dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und  
25 Reinigung 12,2g (24,3 mmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

40 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,13 (6H), 0,90 (12H), 3,30 (1H), 3,59 (1H), 4,78 (1H), 5,01 (1H), 5,66 (1H), 7,02 (1H), 7,19 (1H), 7,23-7,48 (5H), 7,71 (1H), 7,97 (1H), 8,62 (1H) ppm.

45 Beispiel 31g  
30 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-pentensäureethylester

50 In Analogie zu Beispiel 17j setzt man 12,1g (24,1 mmol) der nach Beispiel 31f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 8,3g (22,4  
35 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

5

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,11 (6H), 0,90 (9H), 1,26 (3H), 2,75 (2H), 4,14 (2H), 4,83 (1H), 7,00 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,91 (1H), 8,61 (1H) ppm.

10

Beispiel 31h

5 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-penten-1-ol

15

In Analogie zu Beispiel 17k setzt man 8,1g (21,9 mmol) der nach Beispiel 31g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 6,3g (19,2 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

20

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,13 (3H), 0,18 (3H), 0,96 (9H), 1,98-2,10 (3H), 3,70-3,91 (2H), 4,60 (1H), 7,00 (1H), 7,19 (1H), 7,70 (1H), 7,93 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Beispiel 31i

15 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-iod-4-chlor-4-penten

25

In Analogie zu Beispiel 17l setzt man 6,3g (19,2 mmol) der nach Beispiel 31h dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,8g (17,8 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

30

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,12 (3H), 0,19 (3H), 0,93 (9H), 2,25 (2H), 3,24 (2H), 4,48 (1H), 7,00 (1H), 7,20 (1H), 7,71 (1H), 7,97 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Beispiel 31k

35

35 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-penten-1-triphenylphosphoniumiodid

25

40

In Analogie zu Beispiel 17m setzt man 7,8g (17,8 mmol) der nach Beispiel 31i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 11,4g (16,3 mmol, 91%) der Titelverbindung als kristallinen Feststoff.

45

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,15 (3H), 0,21 (3H), 0,90 (9H), 1,96-2,20 (2H), 3,52-3,91 (2H), 5,02 (1H), 7,18 (1H), 7,25 (1H), 7,63-7,88 (17H), 8,61 (1H) ppm.

Beispiel 31l

50

35 (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-chlor-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

35

55

In Analogie zu Beispiel 17n setzt man 3,00 g der nach Beispiel 31k dargestellten Verbindung mit 653 mg (2,86 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxo-heptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 bzw. WO 99/07692 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 202 mg (0,39 mmol, 14%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,08 (6H), 0,80-0,96 (12H), 1,08 (1H), 1,22-2,05 (12H), 1,61+1,67 (3H), 2,31-2,55 (2H), 3,03-3,25 (1H), 3,40-3,62 (2H), 3,84 (1H), 4,28 (1H), 4,53 (1H), 5,15 (1H), 6,91 (1H), 7,16 (1H), 7,68 (1H), 7,95 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 31m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-chlor-11-(2-pyridyl)-1-hydroxy-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

In Analogie zu Beispiel 17o setzt man 472 mg (904  $\mu\text{mol}$ ) der nach Beispiel 31l dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 278 mg (635  $\mu\text{mol}$ , 70%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,09 (6H), 0,82-0,97 (12H), 0,98-2,12 (8H), 1,60+1,68 (3H), 2,32-2,58 (2H), 3,36-3,54 (2H), 4,30 (1H), 5,11+5,19 (1H), 6,89+6,92 (1H), 7,19 (1H), 7,70 (1H), 7,98+8,04 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 31n

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-chlor-11-(2-pyridyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

In Analogie zu Beispiel 17p setzt man 278 mg (635  $\mu\text{mol}$ ) der nach Beispiel 31m dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 273 mg (626  $\mu\text{mol}$ , 99%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

Beispiel 31o

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy)-4-ethyl-14-chlor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy)-4-ethyl-14-chlor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

In Analogie zu Beispiel 17q setzt man 273 mg (626 µmol) der nach Beispiel 31n dargestellten Verbindung mit (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 19751200.3 bzw. WO 99/07692 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 275 mg (414 µmol, 66%) der Titelverbindung A sowie Reinigung 58 mg (87 µmol, 14%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0,07 (6H), 0,82 (6H), 0,91 (9H), 0,99 (3H), 1,08 (1H), 1,17-2,08 (9H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,31-2,56 (2H), 2,89 (1H), 3,19 (1H), 3,43 (1H), 3,88 (1H), 3,98 (1H), 4,18 (1H), 4,29 (1H), 5,16 (1H), 6,91 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,97 (1H), 8,60 (1H) ppm.

#### Beispiel 31p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-ethyl-16-chlor-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 17r setzt man 275 mg (414 mmol) der nach Beispiel 31o dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (375 µmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,03-0,12 (6H), 0,78-0,95 (15H), 0,98-2,18 (10H), 1,09 (3H), 1,26 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,32-2,58 (2H), 2,72-2,98 (2H), 3,19 (1H), 3,41 (1H), 3,71-4,00 (3H), 4,12 (1H), 4,28 (1H), 5,11+5,21 (1H), 6,82+6,83 (1H), 7,20 (1H), 7,71 (1H), 8,03 (1H), 8,63 (1H) ppm.

#### Beispiel 31q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 17s setzt man 234 mg (375 µmol) der nach Beispiel 31p dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 325 mg (336 µmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0,04-0,10 (24H), 0,76-1,78 (51H), 1,01 (3H), 1,23 (3H), 1,59+1,63 (3H), 1,89-2,03 (2H), 2,29-2,54 (2H), 3,00 (1H), 3,50-3,71 (2H), 3,80 (1H), 3,1(1H), 4,26 (1H), 5,13 (1H), 6,91 (1H), 7,15 (1H), 7,68 (1H), 7,94 (1H), 8,60 (1H) ppm.

5

## Beispiel 31r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-1-hydroxy-16-chlor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

10

5 In Analogie zu Beispiel 17t setzt man 325 mg (336  $\mu$ mol) der nach Beispiel 31q dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 264 mg (310  $\mu$ mol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,01-0,12 (18H), 0,79-0,97 (33H), 1,01-2,08 (12H), 1,08 (3H), 1,19 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,31-2,56 (2H), 3,01 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,08 (1H), 4,29 (1H), 5,18 (1H), 6,93 (1H), 7,19 (1H), 7,69 (1H), 7,97 (1H), 8,61 (1H) ppm.

20

## Beispiel 31s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dienal

25

15 In Analogie zu Beispiel 17u setzt man 264 mg (310  $\mu$ mol) der nach Beispiel 31r dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 238 mg (280  $\mu$ mol, 90%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

30

## Beispiel 31t

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

35

25

In Analogie zu Beispiel 17v setzt man 238 mg (280  $\mu$ mol) der nach Beispiel 31s dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 111 mg (128  $\mu$ mol, 46%) der Titelverbindung A sowie 102 mg (118  $\mu$ mol, 42%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

40

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von A:  $\delta$  = -0,01-0,15 (18H), 0,79-0,97 (33H), 1,02-2,43 (13H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 1,71 (3H), 2,56 (1H), 3,01 (1H), 3,77 (1H), 4,31 (1H), 4,39 (1H), 5,19 (1H), 7,16 (1H), 7,24 (1H), 7,76 (1H), 8,09 (1H), 8,59 (1H) ppm.

45

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von B:  $\delta$  = 0,00-0,19 (18H), 0,78-0,97 (33H), 1,00-1,73 (8H), 1,11 (3H), 1,21 (3H), 1,58 (3H), 1,87 (1H), 2,00 (1H), 2,29-2,43 (2H), 2,53 (1H), 2,63 (1H).

50

55

5

3,09 (1H), 3,87 (1H), 4,32 (2H), 5,13 (1H), 6,93 (1H), 7,26 (1H), 7,78 (1H), 8,12 (1H), 8,61 (1H) ppm.

10

Beispiel 31u

5 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure

15

In Analogie zu Beispiel 17w setzt man 111 mg (128 µmol) der nach Beispiel 31t dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 105 mg (max. 128 µmol)

10 der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

20

Beispiel 31v

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

In Analogie zu Beispiel 17x setzt man 105 mg (max. 128 µmol) der nach Beispiel 31u dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 61 mg (83 µmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

30

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0,11 (3H), 0,08 (3H), 0,11 (6H), 0,69-1,98 (19H), 0,73 (3H), 0,84 (9H), 0,94 (3H), 1,22 (3H), 1,68 (3H), 2,29 (1H), 2,45 (1H), 2,65 (1H), 2,84 (1H), 3,02 (1H), 3,99 (2H), 5,14 (2H), 6,98 (1H), 7,19 (1H), 7,69 (1H), 7,98 (1H), 8,61 (1H) ppm.

35

Beispiel 31

25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

In Analogie zu Beispiel 17 setzt man 61 mg (83 µmol) der nach Beispiel 31v dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 24 mg (47 µmol, 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

45

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,88 (3H), 1,03 (3H), 1,09 (3H), 1,20-1,92 (7H), 1,36 (3H), 1,86 (3H), 2,24-2,62 (5H), 2,82 (1H), 3,22 (1H), 3,49 (1H), 3,70 (1H), 4,06 (1H), 4,32 (1H), 5,12 (1H), 5,41 (1H), 7,00 (1H), 7,22 (1H), 7,72 (1H), 7,91 (1H), 8,57 (1H) ppm.

50

Beispiel 32

35 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

55



5

## Beispiel 32a

10

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure

5

15

In Analogie zu Beispiel 17w setzt man 102 mg (118 µmol) der nach Beispiel 31t dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 92 mg (max. 118 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

## 10 Beispiel 32b

20

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

In Analogie zu Beispiel 17x setzt man 92 mg (max. 118 µmol) der nach Beispiel 32a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 62 mg (84 µmol, 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,04-0,19 (12H), 0,78-2,00 (14H), 0,58 (9H), 0,90 (9H), 1,11 (3H), 1,22 (3H), 1,62 (3H), 2,16 (1H), 2,41 (1H), 2,52-2,81 (3H), 2,91 (1H), 3,91 (1H), 4,36 (1H), 5,23 (1H), 5,47 (1H), 6,98 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,89 (1H), 8,61 (1H) ppm.

20

Beispiel 32

35

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

40

In Analogie zu Beispiel 17 setzt man 62 mg (84 µmol) der nach Beispiel 32b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 17 mg (34 µmol, 40%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

45

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,76 (1H), 0,83 (3H), 0,99 (3H), 1,02 (3H), 1,28 (3H), 1,37-2,00 (8H), 1,61 (3H), 2,21 (1H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,61 (2H), 3,40 (1H), 3,76 (1H), 4,55 (1H), 5,04 (1H), 5,10 (1H), 5,51 (1H), 6,96 (1H), 7,21 (1H), 7,73 (1H), 8,17 (1H), 8,49 (1H) ppm.

Beispiel 33

50

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

55

5

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 17 mg (34 µmol) der nach Beispiel 32 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 23 mg (max. 34 µmol) der

10

Titelverbindungen als farbloses Öl.

5

#### Beispiel 34

15

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-

10 pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

20

In Analogie zu Beispiel 17 setzt man 23 mg (max. 34 µmol) der nach Beispiel 32 dargestellten Verbindungen um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,6 mg

(6,9 µmol, 20,3 %) der Titelverbindung A sowie 4,9 mg (9,4 µmol, 27,7 %) der

15 Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0,85 (3H), 0,95 (3H), 1,08 (3H), 1,24 (3H), 1,37 (3H), 1,72-1,95 (3H), 2,24 (2H), 2,50-2,64 (2H), 2,98 (1H), 3,23 (1H), 3,30 (1H), 3,69 (1H), 4,07 (1H), 4,34 (1H), 5,64 (1H), 7,07 (1H), 7,23 (1H), 7,73 (1H), 7,97 (1H), 8,58 (1H) ppm.

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0,87 (3H), 0,97 (3H), 1,04 (3H), 1,29 (3H), 1,37 (3H), 1,75-

20 2,09 (6H), 2,40 (1H), 2,54 (2H), 2,87 (1H), 3,38 (1H), 3,80 (1H), 4,20 (1H), 4,47 (1H),

5,61 (1H), 7,11 (1H), 7,23 (1H), 7,76 (1H), 8,10 (1H), 8,57 (1H) ppm.

35

40

45

50

55

## Claims

5

10

15

20

25

30

35

40

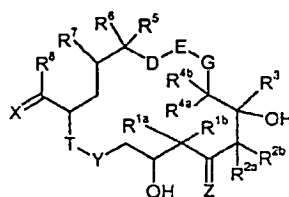
45

50

55

# Patentansprüche

## 1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

worin

- 10  $R^{1a}, R^{1b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit  $m = 2, 3, 4$  oder  $5$ ,  
 $R^{2a}, R^{2b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_n$ -Gruppe mit  $n = 2, 3, 4$  oder  $5$   
 $R^3$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl,  
 15  $G$  ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe  $-CH_2$ ,  
 $R^{4a}, R^{4b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_p$ -Gruppe mit  $p = 2, 3, 4$  oder  $5$ ,  
 $D-E$  eine Gruppe  
 40  $H_2C-CH_2$ ,  $HC=CH$ ,  $C\equiv C$ ,  $HC-CH$ ,  $\begin{smallmatrix} HO & OH \\ | & | \\ C & - & C \\ | & | \\ H & H \end{smallmatrix}$ ,  $\begin{smallmatrix} HO & H \\ | & | \\ C & - & C \\ | & | \\ H & H \end{smallmatrix}$ ,  $\begin{smallmatrix} H & OH \\ | & | \\ C & - & C \\ | & | \\ H & H \end{smallmatrix}$ ,  $H_2C-OH$ ,  $H_2C-O-CH_2$ ,  
 20  $R^5$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -Alkyl,  $CH_2OH$ ,  $CH_2O$ -Alkyl,  $CH_2O$ -Acyl,  $CN$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2N(Alkyl, Acyl)_{1,2}$ ,  $CH_2Hal$   
 $R^6, R^7$  je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,  
 $R^8$  ein Halogenatom oder eine Cyanogruppe,

5

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{23}$ , eine  $C_2-C_{10}$ -Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,  $H/OR^9$  oder eine Gruppierung  $CR^{10}R^{11}$ ,

10

wobei

5

$R^{23}$  für einen  $C_1-C_{20}$ -Alkylrest,

$R^9$  für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^X$ ,

15

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen  $C_1-C_{20}$ -Alkyl-, Aryl-,  $C_7-C_{20}$ -Aralkylrest oder

$R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Methylenkohlen-

10

stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

20

stehen,

T-Y

eine Gruppe  $O-C(=O)$ ,  $O-CH_2$ ,  $CH_2C(=O)$ ,  $NR^{24}-C(=O)$ ,  $NR^{24}-SO_2$ ,

25

 $R^{24}$ 

Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl,

15

Z

ein Sauerstoffatom oder  $H/OR^{12}$ ,

wobei

30

$R^{12}$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^Z$  ist,

bedeuten.

20

35

2.

Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^8$  ein Fluoratom ist.

40

25

3.

Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^8$  ein Chloratom ist.

45

4.

Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^{2a}$  eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe bedeuten.

30

50

5.

Verbindungen nach Anspruch 2, worin  $R^{2a}$  eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe bedeuten.

55

5

10

5

6. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>2a</sup> eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe bedeuten

15

7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

20

10 8. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten..

25

15

9. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

30

20

10. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> je eine Methylgruppe bedeuten.

11. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> je eine Methylgruppe bedeuten.

35

25

12. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> je eine Methylgruppe bedeuten.

40

13. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

45

30

14. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

50

35

15. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

55

5

10

5

16. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff stehen.

15

17. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff stehen.

10

20

18. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff stehen.

25

19. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

30

20. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

35

40

21. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R<sup>10</sup>/R<sup>11</sup> für 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

45

22. Verbindungen nach Anspruch 1, worin T-Y eine Gruppe O-C(=O) ist.

50

23. Verbindungen nach Anspruch 2, worin T-Y eine Gruppe O-C(=O) ist.

35

55

- 5 24. Verbindungen nach Anspruch 3, worin T-Y eine Gruppe O-C(=O) ist.
- 10 25. Verbindungen nach Anspruch 1, worin T-Y eine Gruppe NR<sup>24</sup>-C(=O) mit  
5 R<sup>24</sup> in der bereits angegebenen Bedeutung ist.
- 15 26. Verbindungen nach Anspruch 2, worin T-Y eine Gruppe NR<sup>24</sup>-C(=O) mit  
10 R<sup>24</sup> in der bereits angegebenen Bedeutung ist.
- 20 27. Verbindungen nach Anspruch 3, worin T-Y eine Gruppe NR<sup>24</sup>-C(=O) mit  
R<sup>24</sup> in der bereits angegebenen Bedeutung ist.
- 25 28. Verbindungen nach Anspruch 1, worin G eine Methylengruppe ist.
- 30 29. Verbindungen nach Anspruch 2, worin G eine Methylengruppe ist.  
20
- 35 30. Verbindungen nach Anspruch 3, worin G eine Methylengruppe ist.
- 25 31. Verbindungen nach Anspruch 1, worin Z ein Sauerstoffatom ist.
- 40 32. Verbindungen nach Anspruch 2, worin Z ein Sauerstoffatom ist.
- 45 33. Verbindungen nach Anspruch 3, worin Z ein Sauerstoffatom ist.  
30
- 50 34. Verbindungen nach Anspruch 1, worin -D-E- für eine Ethylengruppe steht.  
35
- 55



5

35. Verbindungen nach Anspruch 2, worin -D-E- für eine Ethylengruppe steht.

10

5 36. Verbindungen nach Anspruch 3, worin -D-E- für eine Ethylengruppe steht.

15

37. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^3$  für ein Wasserstoffatom steht.

10

38. Verbindungen nach Anspruch 2, worin  $R^3$  für ein Wasserstoffatom steht.

20

39. Verbindungen nach Anspruch 3, worin  $R^3$  für ein Wasserstoffatom steht.

15

25

40. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^{4a}/R^{4b}$  für  $H/CH_3$  stehen.

30

20 41. Verbindungen nach Anspruch 2, worin  $R^{4a}/R^{4b}$  für  $H/CH_3$  stehen.

35

42. Verbindungen nach Anspruch 3, worin  $R^{4a}/R^{4b}$  für  $H/CH_3$  stehen.

25

40

43. Verbindungen nach Anspruch 2, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.

45

30 44. Verbindungen nach Anspruch 3, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.

50

35 45. Verbindungen nach Anspruch 8, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.

55

5

10

5

46. Verbindungen nach Anspruch 9, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.

15

10

47. Verbindungen nach Anspruch 8, worin  $R^{10}/R^{11}$  für für 2-Pyridylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

20

25

15

48. Verbindungen nach Anspruch 9, worin  $R^{10}/R^{11}$  für für 2-Pyridylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

30

20

49. Verbindungen nach Anspruch 11, worin  $R^{10}/R^{11}$  für für 2-Pyridylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

35

40

25

50. Verbindungen nach Anspruch 12, worin  $R^{10}/R^{11}$  für für 2-Pyridylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff oder 2-Methyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff oder 2-Hydroxymethyl-4-oxazolylrest/Wasserstoff stehen.

45

30

51. Verbindungen nach Anspruch 47, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.

50

55

5

52. Verbindungen nach Anspruch 48, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.

10

53. Verbindungen nach Anspruch 49, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.

15

54. Verbindungen nach Anspruch 50, worin  $R^{2a}/R^{2b}$  für Methyl oder Ethyl/Wasserstoff stehen.

20

55. Verbindungen der allgemeinen Formel I, nämlich

25

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

45

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

55

- 5 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 5 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 40 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 45 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 50

5

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

20

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

40

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

50

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

55

- 5 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 40 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 45 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 50 35 dion
- 55

- 5 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 40 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 45 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 50 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 55 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

10

5 4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

20

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

25

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

30

20 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

25

40

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

45

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

50

55



- 5 4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 5 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 20 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 40 25 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 45 30 4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 50 35 (1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 55 35 (4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

10

5

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

10

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

20

(4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

15

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

30

20

4S,7R,8S,9S,13(Z oder E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

25

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

40

30

(1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

45

35

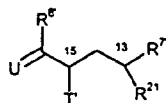
56. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 55 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

50

55

57. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den vorstehenden Ansprüchen 1 bis 55 zur Herstellung von Arzneimitteln.

58. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel C

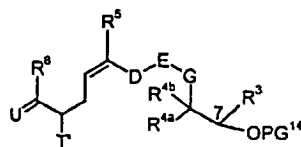


C

worin

- 10  $R^8$  die in der allgemeinen Formel I für  $R^8$  genannte Bedeutung hat und  
 $R^7$  ein Wasserstoffatom,  
 25  $T$  eine Gruppe  $OR^{20}$ , wobei  $R^{20}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe  $PG^2$  ist, ein Halogenatom, vorzugsweise ein Brom- oder Iod-Atom, eine Azido- oder eine geschützte Aminogruppe,  
 30  $R^{21}$  eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe  $OPG^3$ , ein Phosphoniumhalogenidrest  $PPh_3^+Hal^-$  ( $Ph$  = Phenyl;  $Hal$  = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest  $P(O)(OQ)_2$  ( $Q$  =  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest  $P(O)Ph_2$  ( $Ph$  = Phenyl),  
 35  $U$  ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{23}$ , eine  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkyl- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,  $H/OR^9$  oder eine Gruppierung  $CR^{10}R^{11}$ ,  
 40 wobei  
 $R^{23}$  für einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylrest,  
 $R^9$  für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^3$ ,  
 45  $R^{10}, R^{11}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl-, Aryl-,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkylrest oder  
 $R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring  
 50 stehen,  
 30 bedeuten.

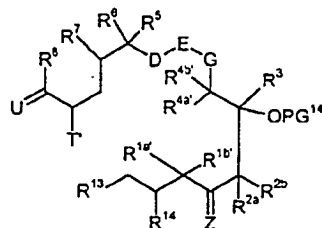
59. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel BC



BC

worin  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ , D, E, G,  $T'$  und U die bereits genannten Bedeutungen haben und  $PG^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt.

60. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin  $R^{1a'}$ ,  $R^{1b'}$ ,  $R^{2a'}$ ,  $R^{2b'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a'}$ ,  $R^{4b'}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , D, E, G,  $T'$ , U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben.



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification:</b> C07D 417/06, A61K 31/427, A61K 31/4427, A61P 35/00, C07D 303/00, C07D 313/00, C07D 405/06, C07D 493/04	<b>A3</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 00/49021</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 24 August 2000 (24.08.2000)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/EP00/01333 <b>(22) International Filing Date:</b> 18 February 2000 (18.02.2000) <b>(30) Priority Data:</b> 199 08 765.2 18 February 1999 (18.02.1999) DE 199 54 230.9 04 November 1999 (04.11.1999) DE <b>(60) Parent Application or Grant</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [?]; (). KLAR, Ulrich [?]; (). SKUBALLA, Werner [?]; (). BUCHMANN, Bernd [?]; (). SCHWEDE, Wolfgang [?]; (). SCHIRNER, Michael [?]; (). KLAR, Ulrich [?]; (). SKUBALLA, Werner [?]; (). BUCHMANN, Bernd [?]; (). SCHWEDE, Wolfgang [?]; (). SCHIRNER, Michael [?]; ().		<b>Published</b>
<b>(54) Title:</b> 16-HALOGEN-EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR PHARMACEUTICAL USE <b>(54) Titre:</b> DERIVES DE 16-HALOGENO-EPOTHILON, LEUR PROCEDE DE PRODUCTION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to novel epothilone derivatives of general formula (I), wherein R8<sub>2</sub> means a halogen atom, especially a fluorine or chlorine atom, and the remaining substituents have the meanings given in the description. The novel compounds are suitable for producing medicaments.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'épothilon correspondant à la formule générale (I), dans laquelle R8<sub>2</sub> représente un atome d'halogène, en particulier un atome de fluor ou de chlore, les autres substituants ayant la signification donnée dans la description. Ces nouveaux composés conviennent pour la production de médicaments.</p>		

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. August 2000 (24.08.2000)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 00/49021 A3

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 417/06,  
493/04, 405/06, A61K 31/427, 31/4427, A61P 35/00 //  
(C07D 493/04, 313:00, 303:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01333

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Februar 2000 (18.02.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 08 765.2 18. Februar 1999 (18.02.1999) DE  
199 54 230.9 4. November 1999 (04.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): SCHERING AKTIENGESellschaft  
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLAR, Ulrich  
[DE/DE]; Isegrimstrasse 8a, D-13503 Berlin (DE).

SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12,  
D-13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE];  
Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE).  
SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35,  
D-13467 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE];  
Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,  
DM, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-  
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

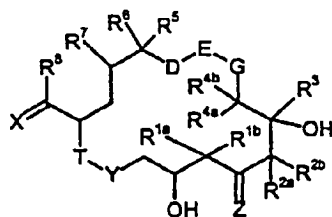
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 16-HALOGEN-EPOTHILONE DERIVATIVES. METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR PHARMACEU-  
TICAL USE

(54) Bezeichnung: 16-HALOGEN-EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHAR-  
MAZEUTISCHE VERWENDUNG





— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(88) Veröffentlichungsdatum des Internationalen

Recherchenberichts:

28. Dezember 2000

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/EP 00/01333

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07D417/06 C07D493/04 C07D405/06 A61K31/427 A61K31/4427  
 A61P35/00 //(C07D493/04,313:00,303:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 353 732 A (CIBA-GEIGY A.-G., SWITZ.) 7 February 1990 (1990-02-07) page 34; examples D9,D11 page 38; example D29	56-60
X	EP 0 435 843 A (MONSANTO CO., USA) 3 July 1991 (1991-07-03) page 9 -page 10; examples B6-B15	56-60
X	CRICH, DAVID ET AL: "Asymmetric synthesis of a taxol C-ring by aldol condensation and radical cyclization" TETRAHEDRON (1997), 53(21), 7127-7138 , XP004105693 page 7130	57-60
	---	
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2000

Date of mailing of the international search report

07/11/2000

 Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5618 Patentsaan 2  
 NL - 2200 HV Rijswijk  
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Paisdor, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/01333

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAGASAWA, KAZUO ET AL: "An efficient asymmetric synthesis of 1.alpha.,25-(OH)2 vitamin D3 A-ring synthon" J. ORG. CHEM. (1993), 58(9), 2523-9 , XP002150715 page 2524; figure IV page 2525; figures ---	56-60
X	ALLMENDINGER, THOMAS ET AL: "Fluoroolefin dipeptide isosteres. II. Enantioselective synthesis of both antipodes of the Phe-Gly dipeptide mimic" TETRAHEDRON LETT. (1990), 31(50), 7301-4 , XP002150716 page 7302 ---	56-60
A	WO 99 07692 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application abstract; claims ---	1,56,57
A	WO 98 25929 A (CIBA GEIGY AG ;SARABIA FRANCISCO (ES); VALLBERG HANS (SE); NICOLAO) 18 June 1998 (1998-06-18) abstract; claims ---	1,56,57
P,A	WO 00 00485 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); MENRAD ANDREAS) 6 January 2000 (2000-01-06) abstract; claims 1,14-18 examples page 41 -----	1,56-60

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01333

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0353732 A	07-02-1990	JP 2091051 A	30-03-1990
EP 0435843 A	03-07-1991	AT 107303 T	15-07-1994
		AU 624034 B	28-05-1992
		AU 6840290 A	01-08-1991
		BR 9006587 A	01-10-1991
		CA 2033040 A	28-06-1991
		CN 1053428 A	31-07-1991
		DE 69009962 D	21-07-1994
		DE 69009962 T	15-12-1994
		DK 435843 T	04-07-1994
		ES 2025033 T	01-10-1994
		FI 906362 A	28-06-1991
		HU 58719 A	30-03-1992
		JP 8319285 A	03-12-1996
		JP 5320156 A	03-12-1993
		JP 7035380 B	19-04-1995
		NO 905555 A	28-06-1991
		NZ 236591 A	25-09-1992
		OA 9338 A	15-09-1992
		PL 288492 A	23-03-1992
		US 5129943 A	14-07-1992
		ZA 9010359 A	24-12-1991
		ZM 5590 A	30-08-1991
		ZW 20390 A	19-06-1991
WO 9907692 A	18-02-1999	DE 19735574 A	11-02-1999
		DE 19735575 A	11-02-1999
		DE 19735578 A	11-02-1999
		DE 19748928 A	29-04-1999
		DE 19749717 A	06-05-1999
		DE 19751200 A	20-05-1999
		DE 19813821 A	23-09-1999
		AU 9340998 A	01-03-1999
		EP 1005465 A	07-06-2000
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A	03-07-1998
		BR 9714140 A	29-02-2000
		CN 1246862 A	08-03-2000
		EP 0944634 A	29-09-1999
WO 0000485 A	06-01-2000	DE 19830060 A	10-02-2000
		AU 5036999 A	17-01-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01333

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07D417/06 C07D493/04 C07D405/06 A61K31/427 A61K31/4427 A61P35/00 //(C07D493/04,313:00,303:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 353 732 A (CIBA-GEIGY A.-G., SWITZ.) 7. Februar 1990 (1990-02-07) Seite 34; Beispiele D9,D11 Seite 38; Beispiel D29	56-60
X	EP 0 435 843 A (MONSANTO CO., USA) 3. Juli 1991 (1991-07-03) Seite 9 -Seite 10; Beispiele B6-B15	56-60
X	CRICH, DAVID ET AL: "Asymmetric synthesis of a taxol C-ring by aldol condensation and radical cyclization" TETRAHEDRON (1997), 53(21), 7127-7138 , XP004105693 Seite 7130	57-60
---		
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
20. Oktober 2000		07/11/2000
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2250 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Paisdor, B

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkommenszeichen

PCT/EP 00/01333

C/(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NAGASAWA, KAZUO ET AL: "An efficient asymmetric synthesis of 1.alpha.,25-(OH)2 vitamin D3 A-ring synthon" J. ORG. CHEM. (1993), 58(9), 2523-9 , XP002150715 Seite 2524; Abbildung IV Seite 2525; Abbildungen	56-60
X	ALLMENDINGER, THOMAS ET AL: "Fluoroolefin dipeptide isosteres. II. Enantioselective synthesis of both antipodes of the Phe-Gly dipeptide mimic" TETRAHEDRON LETT. (1990), 31(50), 7301-4 , XP002150716 Seite 7302	56-60
A	WO 99 07692 A (KLAR ULRICH ; SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 18. Februar 1999 (1999-02-18) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche	1,56,57
A	WO 98 25929 A (CIBA GEIGY AG ; SARABIA FRANCISCO (ES); VALLBERG HANS (SE); NICOLAO) 18. Juni 1998 (1998-06-18) Zusammenfassung; Ansprüche	1,56,57
P,A	WO 00 00485 A (KLAR ULRICH ; SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); MENRAD ANDREAS) 6. Januar 2000 (2000-01-06) Zusammenfassung; Ansprüche 1,14-18 Beispiele Seite 41	1,56-60

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 00/01333

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0353732 A	07-02-1990	JP 2091051 A	30-03-1990
EP 0435843 A	03-07-1991	AT 107303 T	15-07-1994
		AU 624034 B	28-05-1992
		AU 6840290 A	01-08-1991
		BR 9006587 A	01-10-1991
		CA 2033040 A	28-06-1991
		CN 1053428 A	31-07-1991
		DE 69009962 D	21-07-1994
		DE 69009962 T	15-12-1994
		DK 435843 T	04-07-1994
		ES 2025033 T	01-10-1994
		FI 906362 A	28-06-1991
		HU 58719 A	30-03-1992
		JP 8319285 A	03-12-1996
		JP 5320156 A	03-12-1993
		JP 7035380 B	19-04-1995
		NO 905555 A	28-06-1991
		NZ 236591 A	25-09-1992
		OA 9338 A	15-09-1992
		PL 288492 A	23-03-1992
		US 5129943 A	14-07-1992
		ZA 9010359 A	24-12-1991
		ZM 5590 A	30-08-1991
		ZW 20390 A	19-06-1991
WO 9907692 A	18-02-1999	DE 19735574 A	11-02-1999
		DE 19735575 A	11-02-1999
		DE 19735578 A	11-02-1999
		DE 19748928 A	29-04-1999
		DE 19749717 A	06-05-1999
		DE 19751200 A	20-05-1999
		DE 19813821 A	23-09-1999
		AU 9340998 A	01-03-1999
		EP 1005465 A	07-06-2000
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A	03-07-1998
		BR 9714140 A	29-02-2000
		CN 1246862 A	08-03-2000
		EP 0944634 A	29-09-1999
WO 0000485 A	06-01-2000	DE 19830060 A	10-02-2000
		AU 5036999 A	17-01-2000